

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

**Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der
Akuten Caninen Polyradikuloneuritis unter Intravenöser
Immunglobulintherapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Katrin Hirschvogel
aus Schongau

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Prof. Dr. Fischer

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Wollanke

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

In Liebe und Dankbarkeit

Für Mama, Papa und Thomas

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die akute Polyradikuloneuritis	2
1.1.	Allgemeine Aspekte	2
1.1.1.	Guillain-Barré Syndrom	3
1.1.1.1.	Epidemiologie	3
1.1.1.2.	Klassifikation	4
1.1.2.	Akute Canine Polyradikuloneuritis	6
1.1.3.	Tiermodelle	7
1.1.3.1.	Experimentelle autoimmune Neuritis.....	7
1.1.3.2.	Akute motorische axonale Neuropathie	8
1.1.3.3.	<i>Campylobacter jejuni</i> assoziiertes Tiermodell in Hühnern.....	9
1.1.3.4.	Spontan auftretendes Tiermodell - AIDP	9
1.2.	Pathogenese	10
1.3.	Symptomatik und klinischer Verlauf	15
1.4.	Diagnose.....	16
1.4.1.	Elektrodiagnostik	17
1.4.2.	Liquordiagnostik	20
1.4.3.	Muskel- und Nervenbiopsie	21
1.4.4.	Differentialdiagnosen	22
1.5.	Prognose	24
1.6.	Therapie.....	25
1.6.1.	Allgemeine Therapie	26
1.6.2.	Spezifische Therapien	27
2.	Intravenöse-Immunglobuline.....	28
2.1.	Zusammensetzung und Herstellung	28
2.2.	Therapeutische Anwendungsgebiete.....	29
2.2.1.	Tiermedizin und Tiermodelle.....	30
2.2.2.	Humanmedizin	30
2.3.	Wirkmechanismen.....	32
2.4.	Nebenwirkungen	36

III.	PUBLIKATION	39
1.	Abstract	40
2.	Introduction	41
3.	Materials and Methods	42
4.	Results	44
5.	Discussion	47
6.	Conclusion	52
7.	Acknowledgments	52
8.	Figures and Tables	53
9.	References	59
IV.	DISKUSSION	64
1.	Studienplanung, Zielsetzung und Studienaufbau	64
2.	Patientenkollektiv	66
3.	Diagnose	67
3.1.	Trigger	67
3.2.	Unterstützende diagnostische Kriterien	68
3.3.	Differentialdiagnosen – Paraneoplastisches Syndrom	71
4.	Therapie	72
4.1.	Intravenöse-Immunglobulin-Therapie	72
4.2.	Glukokortikoide	75
5.	Krankheitsverlauf	76
5.1.	Komplikationen	78
5.2.	Rezidive, behandlungsbedingte Fluktuation, CIDP mit akutem Beginn ...	79
6.	Ausblick	82
6.1.	Randomisierte, kontrollierte Therapiestudie (Folgestudie)	82
6.2.	Anti-Gangliosid Antikörper	84
6.3.	Neue Therapieansätze	86
V.	ZUSAMMENFASSUNG	89
VI.	SUMMARY	91

VII.	LITERATURVERZEICHNIS	93
VIII.	DANKSAGUNG	113

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A-CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis mit akutem Beginn	B-Zellen	B-Lymphozyten
ACP	akute canine Polyradikuloneuritis	CD	Cluster of differentiation
AIDP	akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis	CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie	EAN	experimentelle autoimmune Neuritis
AMAN	akute motorische axonale Neuropathie	ELISA	enzym-linked immunosorbent assay
AMSAN	akute motorisch-sensible axonale Neuropathie	EMG	Elektromyographie
ANI	akute Niereninsuffizienz	EPO	Erythropoetin
AT-EAN	Adoptive Transfer- experimentelle autoimmune Neuritis	Fab-Teil	Antigenbindungsstelle
AvIDP	aviäre inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	FcR	Fc-Rezeptor
BBE	Bickerstaff- Hirnstammencephalitis (Bickerstaff's brainstem encephalitis)	fT4	freies Thyroxin
BNB	Blut Nerven Barriere	g	Gramm
		GBS	Guillain-Barré Syndrom
		GM1, GM1b, GD1a, GalNAc- GD1a, GD1b, GQ1b, GT1a, GM2	Ganglioside
		HLA	humanes Leukozyten

	Antigen	SJl/JMaus	Mäusestamm der sich
IgA	Immunglobulin A		durch Anfälligkeit
IgG	Immunglobulin G		gegenüber induzierten
IL	Interleukin		Autoimmunerkrankungen
			auszeichnet
IVIg	intravenöse	SPA	Spontanaktivität
	Immunglobuline	SSAP	sensorisches-
kg	Kilogramm		Summenaktionspotential
LOS	Lipooligosaccharide	T4	Thyroxin
MFS	Miller-Fischer-Syndrom	TRF	treatment related
			fluctuations
mNLG	motorische	TSH	Thyreotropin
	Nervenleitgeschwindigkeit		
mrIL-12	recombinantes Maus-	T-Zellen	T-Lymphozyten
	Interleukin-12	z. B.	zum Beispiel
MSAP	Muskel-	Δ IgG	Serum-IgG-Level
	Summenaktionspotential	%	Prozent
PCB	pharyngeale-cervico-		
	brachiale Variante		
PCR	Polymerase-		
	Kettenreaktion		
PE	Plasmapherese		
PMP, P0, P2	peripheres Myelinprotein		
R-ACP	rezidivierende akute		
	canine		
	Polyradikuloneuritis		
R-GBS	rezidivierendes Guillain-		
	Barré Syndrom		

I. EINLEITUNG

Die akute canine Polyradikuloneuritis (ACP) stellt eine der am häufigsten vorkommenden Polyneuropathien des Hundes dar (CUDDON, 1998; BRAUND, 2003; RENTMEISTER, 2005). Es handelt sich um eine Entzündung des peripheren Nervensystems bei der überwiegend die ventralen motorischen Nervenwurzeln betroffen sind. Klinisch entwickelt sich innerhalb weniger Tage eine symmetrisch ausgeprägte aufsteigende Tetraparese oder Tetraplegie mit charakteristischer Hypo- oder Areflexie. Eine Paralyse der Atemmuskulatur kann bei schweren Verlaufsformen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die Erkrankung ist selbstlimitierend, wobei die Rehabilitationsphase Wochen bis Monate dauern kann (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003; RENTMEISTER, 2005).

Die genaue Ursache ist noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass es sich, wie bei der homologen Krankheit des Menschen, dem Guillain-Barré Syndrom (GBS), um eine postinfektiöse autoimmune Reaktion handeln könnte (SHAHRIZAILA & YUKI, 2011a).

Die Möglichkeiten der Therapie der akuten Polyradikuloneuritis des Hundes beschränken sich auf intensive Pflege und Physiotherapie. Trotz der vermutlich immunmedierten Pathogenese haben Glukokortikoide keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (NORTHINGTON et al., 1981; CUDDON, 2002a; HUGHES et al., 2007). In der Humanmedizin dagegen werden GBS-Patienten zusätzlich mit Plasmapherese (PE) oder mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) behandelt. Dank dieser spezifischen Therapieformen konnte die Rekonvaleszenzzeit der GBS-Patienten deutlich verkürzt werden. Ebenso ist der prozentuale Anteil an Patienten, die beatmet werden mussten, gesunken. Die Wirksamkeit beider Therapieformen ist in mehreren kontrollierten Studien belegt worden (RAPHAEL et al., 2002; HUGHES et al., 2006).

Ziel dieser Pilotstudie war es, zu untersuchen, ob humane IVIg auch bei Hunden mit ACP eine therapeutische Effizienz zeigen und zu einem beschleunigten Heilungsprozess führen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die akute Polyradikuloneuritis

1.1. Allgemeine Aspekte

Die akute Polyradikuloneuritis des Menschen, auch GBS genannt, und die ACP sind die häufigsten Polyneuropathien in der Human- und Veterinärmedizin (NACHAMKIN et al., 1998; CUDDON, 2002a; DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES et al., 2007). Aufgrund der klinischen und pathologisch-anatomischen großen Ähnlichkeiten zwischen diesen beiden Krankheiten, wird die ACP des Hundes als Äquivalent des GBS des Menschen betrachtet und kommt somit als spontanes Tiermodell in Frage (CUMMINGS & HAAS, 1966; VANDEVELDE et al., 1981; NORTHINGTON & BROWN, 1982; CUDDON, 2002a).

Bei der akuten Polyradikuloneuritis handelt es sich um eine Entzündung der Nervenwurzeln und Spinalnerven. Die pathologischen Veränderungen konzentrieren sich überwiegend auf die ventralen motorischen Nervenwurzeln (Abbildung 1) und die proximalen Anteile der peripheren Nerven, nahe der ventralen Nervenwurzeln sowie der distalen Nervenendigungen. Sensible dorsale Nervenwurzeln und die peripheren Nerven sind nur in geringem Umfang betroffen (CUMMINGS & HAAS, 1966; VANDEVELDE et al., 1981; CUDDON, 2002a; WILLISON, 2005).

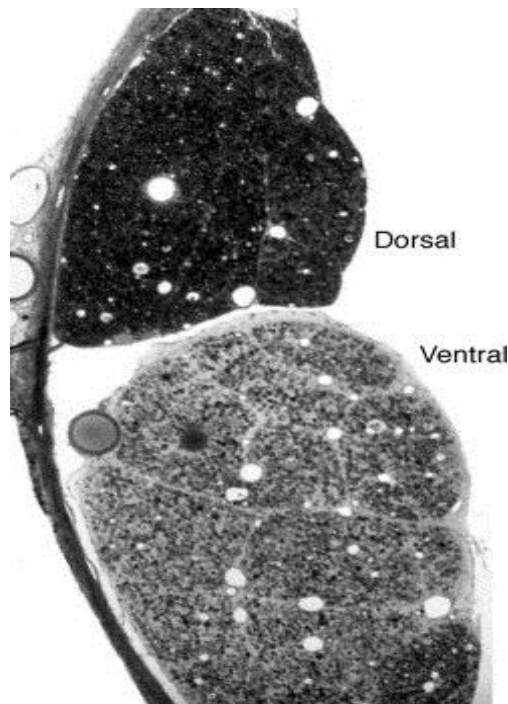


Bild 1: Transversalschnitt eines ventralen und dorsalen Nervenwurzelpaares eines lumbalen Spinalnervs. Die ventrale Nervenwurzel (unten) weist einen deutlichen Abbau von myelinisierten Axonen auf, die dorsale Nervenwurzel (oben) zeigt kaum Veränderungen.

Reprinted with permission from Elsevier (CUDDON, 2002a)

1.1.1. Guillain-Barré Syndrom

Namensgeber für die akute Polyradikuloneuritis des Menschen sind die Franzosen Georges Guillain und Jean Alexandre Barré. Diese beschrieben zusammen mit André Strohl 1916 zum ersten Mal das Syndrom der akuten Polyradikuloneuritis, das mit einer charakteristischen zytoalbuminären Dissoziation im Liquor cerebrospinalis einherging (GUILLAIN et al., 1916).

1.1.1.1. Epidemiologie

Die weltweite Inzidenz des GBS liegt bei 0,8-1,9 (-4,0) Fällen pro Jahr und 100.000 Einwohnern. Männer sind ungefähr 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen. Es lassen sich zwei Erkrankungsgipfel nachweisen. Der eine liegt im frühen Erwachsenenalter und der zweite bei über 75-jährigen Patienten (HUGHES & REES, 1997; VAN KONINGSVELD et al., 2000; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; MCGROGAN et al., 2008; VAN DOORN, 2009).

1.1.1.2. Klassifikation

Im Laufe der letzten Jahre konnten verschiedene Subtypen des GBS identifiziert werden (WINER, 2011). Die am häufigsten vorkommenden Subtypen sind die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP), die in Europa und Nordamerika mit bis zu 90 % den größten Anteil darstellt (HUGHES et al., 1999; HUGHES & CORNBLATH, 2005) und die zwei axonalen Formen, die akute motorische und die akute motorisch-sensible axonale Neuropathie (AMAN; AMSAN), die vor allem in China, Japan und Mexiko auftreten (HO et al., 1995; HUGHES & CORNBLATH, 2005).

Eine weitere seltene, aber gut beschriebene Sonderform stellt das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) dar. Dieses ist durch Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie charakterisiert. Die Patienten weisen im Gegensatz zu Patienten mit AIDP/AMAN/AMSAN keine Schwäche der Gliedmaßen auf (HUGHES et al., 1999; MORI et al., 2012). In bis zu 95 % der MFS-Fälle können anti-GQ1b Antikörper nachgewiesen werden, die häufig mit dem strukturell ähnlichen GT1a Gangliosid kreuzreagieren (BURNS, 2008). GQ1b ist vor allem in der paranodalen Region der kranialen Nerven, die die Augenbeweger innervieren (Nervi oculomotorius, trochlearis und abducens), aber auch in Neuronen der Spinalganglien zu finden (KAIDA & KUSUNOKI, 2010).

Patienten mit Bickerstaff-Hirnstammencephalitis (Bickerstaff's brainstem encephalitis, BBE) zeigen ebenfalls eine Ophthalmoplegie, eine Ataxie und in bis zu 60 % der Fälle auch eine Hypo-/Areflexie. Im Unterschied zu Patienten mit MFS, ist bei allen Patienten mit BBE ein reduziertes Bewusstsein zu finden. Ebenso treten bei bis zu zwei Dritteln anti-GQ1b Antikörper auf (ITO et al., 2008). Aufgrund der vielen Gemeinsamkeiten wird angenommen, dass es sich bei der BBE um eine Subgruppe des MFS handelt. Eine Hypothese ist, dass es sich bei dem MFS um eine reine Erkrankung des peripheren Nervensystems handelt, bei sehr schwerem Krankheitsverlauf kann es jedoch zu einem Übergriff auf das zentrale Nervensystem kommen, so dass man dann von BBE spricht (MORI et al., 2012). Einige Patienten mit MFS oder BBE haben ein „Überlappungs-Syndrom“ und weisen zusätzlich zu den oben genannten charakteristischen Symptomen noch eine schlaffe Lähmung der Gliedmaßen auf.

Auch die sehr selten auftretende pharyngeale-cervico-brachiale (PCB) Variante scheint nahe mit den beiden obengenannten Sonderformen, dem MFS und der

BBE, aber auch dem AMAN, verwandt zu sein (NAGASHIMA et al., 2004). Diese Patienten präsentieren sich mit einer akuten, progressiven Schwäche der oropharyngealen Muskulatur sowie der Hals-, Arm- und Schultermuskulatur, wobei die Beine in der Regel nicht betroffen sind (HERGUNER et al., 2008). Die Parallele zu dem MFS, der BBE und der AMAN liegt im Vorkommen von anti-GT1a und anti-GQ1b Antikörpern (serologische Marker von MFS und BBE), aber auch Immunglobulin G (IgG) Antikörpern gegen GM1, GM1b, GD1a oder GalNAc-GD1a, den serologischen Markern der axonalen GBS Subtypen und im Auftreten von „Überlappungs-Syndromen“ von PCB mit den anderen Subtypen (NAGASHIMA et al., 2007).

Die akute Pandysautonomie (MERICLE & TRIGGS, 1997), das rein sensible GBS (OH et al., 2001) und die akute faziale Diplegie (SUSUKI et al., 2009; LEHMANN et al., 2012) stellen weitere atypische Varianten des GBS mit einer extrem niedrigen Inzidenz dar. Alle erwähnten Subtypen und Varianten unterscheiden sich hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, des Verteilungsmusters der betroffenen Muskelgruppen und Nervenfasertypen sowie der Pathophysiologie. Eine Zuordnung zum GBS ist aufgrund von klassischen GBS-Symptomen und Charakteristika, welche in der Regel bei allen Subtypen zu beobachten sind, möglich. Hierzu zählen unter anderem das Vorausgehen einer Infektion (respiratorisch/gastrointestinal), der Nachweis einer zytoalbuminären Dissoziation im Liquor, der monophasische akute Krankheitsverlauf, der Nachweis von anti-Gangliosid Antikörpern sowie typische elektrodiagnostische Veränderungen (NACHAMKIN et al., 1998; KUWABARA, 2004; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006; SUSUKI et al., 2009; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011b).

Definitionsgemäß werden die mehr chronisch verlaufenden Erkrankungen, die subakute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (4-8 Wochen von Beginn bis zum Nadir) und die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) (über acht Wochen von Beginn bis zum Nadir) nicht zur Entität des GBS gezählt. Vermutlich liegt diesen beiden Erkrankungen eine ähnliche Pathogenese wie der des GBS zugrunde. Eine Vermutung ist, dass der chronische Krankheitsverlauf die Folge einer schlechten oder fehlenden Immunregulation ist (HUGHES et al., 1999).

1.1.2. Akute Canine Polyradikuloneuritis

Die ACP des Hundes ist, wie oben bereits erwähnt, die häufigste Ursache für eine Polyneuropathie. Dennoch ist die ACP insgesamt ein seltenes Krankheitsbild (CUMMINGS et al., 1982), was sich auch in der geringen Gesamtzahl der Veröffentlichungen über die ACP widerspiegelt.

Die ACP des Hundes wird auch häufig als Coonhound-Paralyse bezeichnet und wurde zum ersten Mal von Kingma und Catcott im Jahr 1954 beschrieben (KINGMA & CATCOTT, 1954). Der Name Coonhound-Paralyse wurde in Nordamerika geprägt, da mehrere Coonhounds, also Jagdhunde, die vornehmlich zur Waschbärenjagd eingesetzt werden, sieben bis zehn Tage nachdem sie von einem Waschbären gebissen wurden, an einer Polyradikuloneuritis erkrankten. Man vermutet, dass eine Immunreaktion, ausgelöst durch ein Antigen im Waschbärenspeichel, zu diesem Syndrom führt.

Der ursprünglich aus Nord- und Mittelamerika stammende Waschbär wurde 1934 aus Gründen der Pelztierjagd nach Europa eingeführt und in Deutschland am Edersee (Nordhessen) ausgesetzt. Nach erfolgreicher Etablierung dieser ersten Kernpopulation, breitete sich der Waschbär weiter aus, so dass heute in weiten Teilen Deutschlands stabile Waschbärpopulationen vorzufinden sind. (HOHMANN, 2002; BAUER, 2011). Somit steigt auch in Deutschland die Gefahr, dass Hunde an der Coonhound-Paralyse als Folge eines Waschbärenbisses erkranken – was auch durch anekdotische, nicht publizierte Berichte bestätigt wird.

Eine identische Erkrankung tritt auch bei Hunden auf, die gesichert keinen Kontakt zu Waschbären hatten und wird dann als ACP oder akute idiopathische Polyradikuloneuritis bezeichnet (CUMMINGS & HAAS, 1972; NORTHINGTON et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1981; CUDDON, 1998, 2002a).

Betroffen sind überwiegend adulte Hunde aller Rassen (BRAUND, 2003; RENTMEISTER, 2005). Eine genetische Prädisposition ist nicht bekannt (RENTMEISTER, 2005), jedoch müssen die Tiere eine besondere Empfänglichkeit aufweisen (BRAUND, 2003). Dies wird dadurch deutlich, dass nicht jeder Hund, der von einem Waschbären gebissen wird, auch erkrankt (CUMMINGS et al., 1982).

1.1.3. Tiermodelle

Zur Erforschung und Untersuchung pathogenetischer Abläufe und möglicher Therapieansätze beim GBS des Menschen, wurden verschiedene experimentelle Tiermodelle etabliert. Ein Großteil des derzeitigen Wissens und Verständnisses bezüglich der möglichen pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen GBS-Subtypen konnte vor allem mit Hilfe von Tiermodellen erlangt werden.

1.1.3.1. Experimentelle autoimmune Neuritis

Die experimentelle autoimmune Neuritis (EAN) ist ein Modell für die AIDP und konnte 1955 von Waksman und Adams zum ersten Mal beim Kaninchen induziert werden (WAKSMAN & ADAMS, 1955). Seitdem wurden viele Studien auch bei verschiedenen anderen Spezies, wie z. B. Ratten, Mäusen und Meerschweinchen, durchgeführt (WAKSMAN & ADAMS, 1956; SUZUMURA et al., 1985; CALIDA et al., 2000; XIA et al., 2010). Speziell die Lewis-Ratte hat eine hohe Prädisposition, eine EAN zu entwickeln, und stellt somit das meist genutzte Tiermodell für das GBS dar. Aufgrund des mittlerweile umfassenden Wissens über die Genetik der Maus, der Verfügbarkeit von Knockout-Tieren und umfangreicher Maus-Reagenzien sowie der Ähnlichkeit der neuronalen Immunantwort zwischen Maus und Mensch, werden große Anstrengungen zur Etablierung von Mausmodellen unternommen, um die Forschung bezüglich der Pathogenese und immunspezifischer Therapien für das GBS weiter voranzutreiben (CALIDA et al., 2000; XIA et al., 2010).

Die EAN kann in der Ratte durch aktive Immunisierung (Aktive EAN) mit einer Emulsion aus gereinigtem peripheren Myelin, dem Myelinprotein P2, P0, PMP-22, oder einem das neuritogene Epitop des P2 repräsentierenden Peptids, und Freund-Adjuvans ausgelöst werden (MILNER et al., 1987; CALIDA et al., 2000; GOLD et al., 2000; MAURER & GOLD, 2002). Dieses Vorgehen löst in SJL/J-Mäusen einen nur sehr milden Krankheitsverlauf aus, so dass zusätzlich zu dem peripheren Myelin und dem Freund-Adjuvans auch noch Pertussis-Toxin und rekombinantes Maus-Interleukin-12 (mrIL-12) als Co-Adjuvans verabreicht werden müssen, um ein ausreichend schweres und reproduzierbares Krankheitsbild mit konstanten pathologischen Veränderungen auszulösen. Beide Co-Adjuvantien dienen zur Verstärkung der Ausprägung der Symptome,

vermutlich durch Aktivierung und Potenzierung der T-Zell-Antwort (CALIDA et al., 2000). Außerdem ist es auch möglich, durch passive Immunisierung eine als Adoptive-Transfer-EAN (AT-EAN) bezeichnete EAN hervorzurufen. Hierbei werden gegen P2 und P0 gerichtete antigen-spezifische auto-aggressive T-Zell-Linien *in vitro* hergestellt und den Tieren injiziert (GOLD et al., 2000; MAURER & GOLD, 2002). Sowohl bei der „Aktiv-EAN“ als auch bei der „AT-EAN“ entwickeln die Tiere eine der AIDP klinisch, elektrodiagnostisch und pathologisch entsprechende Erkrankung (XIA et al., 2010).

1.1.3.2. Akute motorische axonale Neuropathie

Behandlungen mit parenteralen Rinderhirngangliosid-Mischungen wurden in der Vergangenheit unter anderem bei cerebrovaskulären Erkrankungen, Rückenmarksverletzungen oder auch peripheren Neuropathien gewisse Erfolge zugesprochen (NOBILE-ORAZIO et al., 1994). Jedoch erkrankten Patienten nach Anwendung von Rinderhirngangliosid-Präparaten gehäuft an der axonalen Form des GBS (AMAN) (ILLA et al., 1995). Eine Studie zeigte, dass nicht alle Patienten, die Rinderhirngangliosid-Präparate erhalten hatten, sondern nur die Patienten, die ein gangliosidbedingtes GBS entwickelt hatten, hohe anti-Gangliosid IgG Antikörper Titer ausbildeten (ILLA et al., 1995).

Dieser kausale Zusammenhang zwischen Rinderhirngangliosid-Extrakten und der AMAN konnte auch im Kaninchen nachgewiesen werden. Sensibilisiert man Kaninchen mit einer Rinderhirngangliosid-Mischung oder einer gereinigten GM1-Lösung – welche eine geringere Induktionsrate hat – sowie Keyhole-Lympet-Hemocyanin als Trägerprotein für das Immunogen, entwickeln die Tiere eine neurologische Erkrankung, die sowohl klinisch als auch pathologisch mit der AMAN des Menschen korrespondiert (YUKI et al., 2001; SUSUKI et al., 2004). Nach Immunisierung kommt es zu einem monophasischen Krankheitsverlauf mit einer akuten, schlaffen Lähmung aller Gliedmaßen. Pathologisch ist vorwiegend eine Wallerian-like-Degeneration mit Invasion von Makrophagen in den periaxonalen Raum, jedoch ohne Hinweise auf eine Demyelinisierung oder lymphozytäre Infiltration in den ventralen Nervenwurzeln und peripheren Nerven darstellbar. Die aus Rinderhirn gewonnene Gangliosid-Mischung enthält nicht nur das Gangliosid GM1, sondern unter anderem auch GD1a und GT1b, jedoch

konnte nur eine Immunreaktion gegen GM1 erreicht werden, was dafür spricht, dass GM1 das Immunogen in dieser Mischung darstellt. Ein Hinweis hierfür ist, dass im Blut der sensibilisierten Kaninchen hohe anti-GM1-IgG-Antikörper nachweisbar sind. Auch in der Dünnschichtchromatographie und im enzym-linked immunosorbent assay (ELISA) konnte nachgewiesen werden, dass die Immunantwort gegen GM1 gerichtet war (YUKI et al., 2001; SUSUKI et al., 2004; MOYANO et al., 2008).

1.1.3.3. *Campylobacter jejuni* assoziiertes Tiermodell in Hühnern

Hühner, die mit einer *C. jejuni*-Suspension gefüttert werden, entwickeln drei bis sieben Tage post infectionem Diarrhö und über die Hälfte der Tiere zeigt nach fünf bis 14 Tagen GBS ähnliche Symptome. Ähnlich wie beim Menschen kann eine *C. jejuni*-Infektion beim Huhn zu beiden Varianten, der AIDP und der AMAN/ASMAN des GBS, führen. Jedoch scheint beim Huhn die demyelinisierende Variante vorzuherrschen, ganz im Gegensatz zum Menschen mit GBS, bei dem *C. jejuni*-Infektionen vor allem mit den axonalen Formen des GBS assoziiert sind (LI et al., 1996; NYATI et al., 2011).

1.1.3.4. Spontan auftretendes Tiermodell - AIDP

Aviäre inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AvIDP) ist eine seltene, spontan beim weißen Leghorn-Huhn vorkommende Neuropathie. Betroffene Tiere erkranken akut ab einem Alter von sechs Wochen (BACON et al., 2001). Klinisch ist die Krankheit durch eine progressive schlaffe Lähmung der Extremitäten gekennzeichnet. Pathologisch ist eine deutliche Demyelinisierung der peripheren Nerven, assoziiert mit entzündlichen lymphohistiozytären und plasmazellulären Infiltraten, nachweisbar. Prädilektionsstellen sind die kraniospinalen Nervenwurzeln und die zugehörigen Ganglien. Dieses gesamte Krankheitsbild ähnelt sehr stark der AIDP des Menschen und eignet sich somit als Tiermodell für das GBS. Das spontane Auftreten der AvIDP birgt einen großen Vorteil gegenüber den oben genannten Tiermodellen, da es den tatsächlichen Krankheitsverlauf des GBS viel besser widerspiegelt (BADER et al., 2010).

1.2. Pathogenese

Bei dem GBS handelt es sich um eine postinfektiöse immunmedierte Erkrankung des peripheren Nervensystems, verursacht durch molekulare Mimikry. Hierbei kommt es aufgrund der Ähnlichkeit der Oberflächenstrukturen von Krankheitserregern mit körpereigenen Strukturen zu einer Kreuzreaktion (HUGHES & CORNBLATH, 2005; YUKI, 2005; SEKIGUCHI et al., 2012). Auslöser dieser fehlgeleiteten Immunreaktion beim Menschen ist in 40-70 % der Fälle eine vorausgegangene, meist gastrointestinale oder respiratorische Infektion, seltener auch Operationen, Schwangerschaften oder Impfungen (HUGHES & CORNBLATH, 2005; MCGROGAN et al., 2008; VUCIC et al., 2009). Erste Bedenken bezüglich eines impfinduzierten GBS kamen 1976-1977 auf, nachdem es nach Schweine-Grippe-Impfungen in den USA zu einem signifikanten Anstieg an GBS-Erkrankungen kam (SCHONBERGER et al., 1979). Heutzutage ist dieses Impfrisiko jedoch als sehr gering beziehungsweise sogar als nicht vorhanden anzusehen. Bei genauerer Betrachtung kann in den meisten GBS-Fällen, die im Verdacht standen, durch eine Impfung ausgelöst worden zu sein, kein kausaler, sondern nur ein temporaler Zusammenhang hergestellt werden (HABER et al., 2009; BAXTER et al., 2012). Häufige mit GBS assoziierte Infektionserreger sind vor allem *C. jejuni* (HUGHES & REES, 1997; NACHAMKIN et al., 1998), aber auch das Zytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus und *Mycoplasma pneumoniae* (KUWABARA, 2004; COSI & VERSINO, 2006).

In der Humanmedizin weiß man mittlerweile, dass sich die zwei Hauptformen, AMAN und AIDP, in ihrer Pathogenese unterscheiden (HO et al., 1995; NACHAMKIN et al., 1998; HUGHES & CORNBLATH, 2005). Antikörper gegen Ganglioside, vor allem GM1, GM1b, GD1a GalNac-Gd1a, GQ1b und GT1a (HIRAGA et al., 2005), sowie gegen verschiedene Gangliosidkomplexe (VAN DOORN, 2009; KAIDA & KUSUNOKI, 2010) scheinen bei der Entstehung der axonalen Subgruppen von GBS und dem Fisher-Syndrom eine wichtige Rolle zu spielen (KUWABARA, 2007; KAIDA & KUSUNOKI, 2010; SEKIGUCHI et al., 2012). Ganglioside sind Glykosphingolipide, deren Zuckerreste auf der Zelloberfläche nach außen ragen. Sie sind wichtige Membranbestandteile vor allem im Nervengewebe und spielen unter anderem beim Zellwachstum, der Zelldifferenzierung, der Modulation von Signaltransduktion und bei Immunreaktionen eine wichtige Rolle. Die Funktion

hängt vermutlich von der Art des Zuckerrestes ab, welcher auch als Epitop für die Antikörper agiert (HUGHES & CORNBLATH, 2005; KAIDA et al., 2009). Hinweise auf die Schlüsselrolle der Autoantikörper gegen Ganglioside liefern zum einen die Tatsache, dass das GBS effektiv mit PE oder IVIg therapiert werden kann (HUGHES et al., 2007) und dass bei vielen Patienten mit AMAN und vorangegangender *C. jejuni*-Enteritis Antikörper gegen verschiedene Ganglioside nachgewiesen werden können, deren Titer zum Ende des Krankheitsgeschehens wieder abnimmt (KAIDA & KUSUNOKI, 2009; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011a). Außerdem bestätigen Tiermodelle mit Kaninchen diese Schlüsselrolle. Die Tiere bilden nach Immunisierung mit Gangliosid GM1 oder mit Membranbestandteilen von *C. jejuni* (Lipooligosaccharide (LOS)), die eine GM1 vergleichbare Struktur besitzen (Bild 2), anti-GM1 Antikörper und entwickeln darauf eine der AMAN des Menschen sehr ähnliche periphere Neuropathie (YUKI et al., 2001; NISHIMOTO et al., 2004). Ebenso werden beim GBS des Menschen diese Autoantikörper durch eine Immunantwort auf einen infektiösen Organismus, wie z. B. *C. jejuni*, gebildet. Die Bakterien exprimieren auf ihrer Zelloberfläche gangliosidähnliche LOS, die dann zu einer Kreuzreaktion, der sogenannten molekularen Mimikry (Bild 3), mit Epitopen (Gangliosiden) des Nervengewebes führen (HO et al., 1995; NACHAMKIN et al., 1998; KUWABARA, 2004; HUGHES & CORNBLATH, 2005). Der Zusammenhang zwischen GBS und *C. jejuni* ist bisher am besten erforscht. Anhand dieser Forschungsergebnisse (Erfüllung aller vier erforderlichen Kriterien) konnte bewiesen werden, dass es sich bei dem GBS um ein wahres Modell für molekulare Mimikry handelt (YUKI, 2005; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011a):

1. gesicherter epidemiologischer Zusammenhang zwischen Pathogen und immunmedierter Erkrankung (NACHAMKIN et al., 1998; MCCARTHY & GIESECKE, 2001)
2. Identifikation von T-Zellen oder Antikörpern, die gegen Patienten-Ziel-Antigene gerichtet sind (YUKI et al., 1990)
3. Identifikation von mikrobieller Nachahmung von Ziel-Antigenen (YUKI, 2005)
4. Reproduzierbarkeit der Erkrankung in Tiermodellen (YUKI et al., 2001)

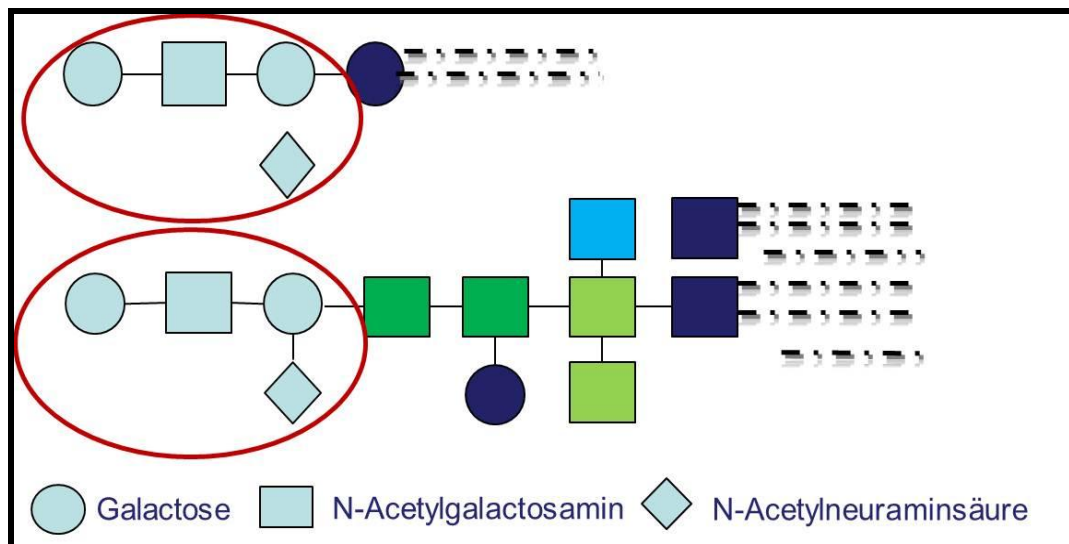


Bild 2: Oben: Gangliosid GM1; Unten: GM1-ähnliche Lipooligosaccharide (LOS) (wichtigste Zelloberflächenstruktur von *C. jejuni*). Die terminalen Tetrasaccharide von LOS entsprechen denen von Gangliosid GM1. Modifiziert nach (SHAHRIZAILA & YUKI, 2011a)

Durch Anbindung der anti-Gangliosid Antikörper an die Zielmembran kommt es zur Komplementaktivierung, nachfolgend zur Ausbildung des Membranangriffskomplexes und zum Eindringen von Makrophagen in den periaxonalen Spalt, was in der Gesamtheit zur Schädigung der Nervenzellmembran führt (KAIDA & KUSUNOKI, 2009). Dieser Prozess beeinträchtigt die Nervenleitfähigkeit entweder durch einen Leitungsblock oder durch direkte Schädigung der Axone (Bild 3) (HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006).

Bei einigen Patienten, die an einer AMAN erkrankt sind, tritt eine sehr schnelle Besserung der Symptomatik innerhalb von zwei bis vier Wochen ein. Diese Tatsache ist jedoch nicht mit einer massiven Axondegeneration vor allem der ventralen Nervenwurzel, die in Autopsiebefunden von AMAN Patienten mit schweren und langen Krankheitsverläufen beschrieben wurde, kompatibel, da in diesen Fällen eine vollständige Regeneration des gesamten Axons zur Funktionswiedererlangung nötig ist (HO et al., 1997; KAIDA & KUSUNOKI, 2009). Zwei mögliche Pathomechanismen kommen hierfür als Erklärung in Betracht. Zum einen konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass es bedingt durch anti-GM1 Antikörper zusammen mit Komplement zu einer Dysfunktion der spannungsabhängigen Natriumkanal-Cluster im Bereich der Ranvierschen Schnürringe und einem daraus resultierenden funktionellen, reversiblen

Nervenleitungsblock ohne strukturelle Zerstörung der Axone kommt (WEBER et al., 2000; SUSUKI et al., 2007; VUCIC et al., 2009; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011b). Ist zum anderen die anti-Gangliosid Antikörper und komplementmedierte Degeneration auf die weit distalen Axonbereiche und die terminalen Nervenendigungen begrenzt, ist auch hier, aufgrund der kurzen Regenerationsstrecke, ein schneller Heilungseintritt möglich (VUCIC et al., 2009; RUPP et al., 2012).

Typischerweise werden bei der demyelinisierenden Form (AIDP) der GBS in den meisten Fällen keine anti-Gangliosid Antikörper gefunden (COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006). Die Ähnlichkeit von AIDP zur EAN (MAURER & GOLD, 2002) lässt pathogenetische Mechanismen vermuten, die eine durch T-Zell induzierte, Makrophagen-assoziierte Demyelinisierung hervorrufen. Eine alternative Hypothese, die aber die vorangegangene nicht ausschließt, ist, dass aktivierte T-Zellen durch Ausschüttung von Zytokinen B-Zellen zur Antikörperproduktion anregen, die dann ihrerseits wieder über Komplementaktivierung zur Schädigung des Myelins führen (Bild 3) (HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006). Anders als für die erwähnten pathogenen Autoantikörper, deren Epitop bei AMAN und MFS identifiziert werden konnte, ist bislang noch kein direktes T-Zell-Epitop identifiziert worden (KUWABARA, 2004; COSI & VERSINO, 2006).

Das periphere Nervensystem wird ähnlich wie das zentrale Nervensystem durch eine Blut-Nerven-Schranke vor systemischen Entzündungsreaktionen und Immunantworten geschützt (KANDA et al., 2003). Wegen der im Bereich der Axonterminalen und der Nervenwurzeln besonders durchlässigen Blut-Nerven-Schranke finden sich hier die ersten Angriffspunkte der oben genannten Pathomechanismen (BUCHWALD et al., 2002). Zusätzlich haben Kanda et al. an einem Modell herausgefunden, dass Seren von Patienten mit GBS zu einer Zerstörung der Blut-Nerven-Schranke führen, so dass Makromoleküle wie Immunglobuline und Zytokine die Barriere überwinden und als Folge das Nervengewebe schädigen können (KANDA et al., 2003).

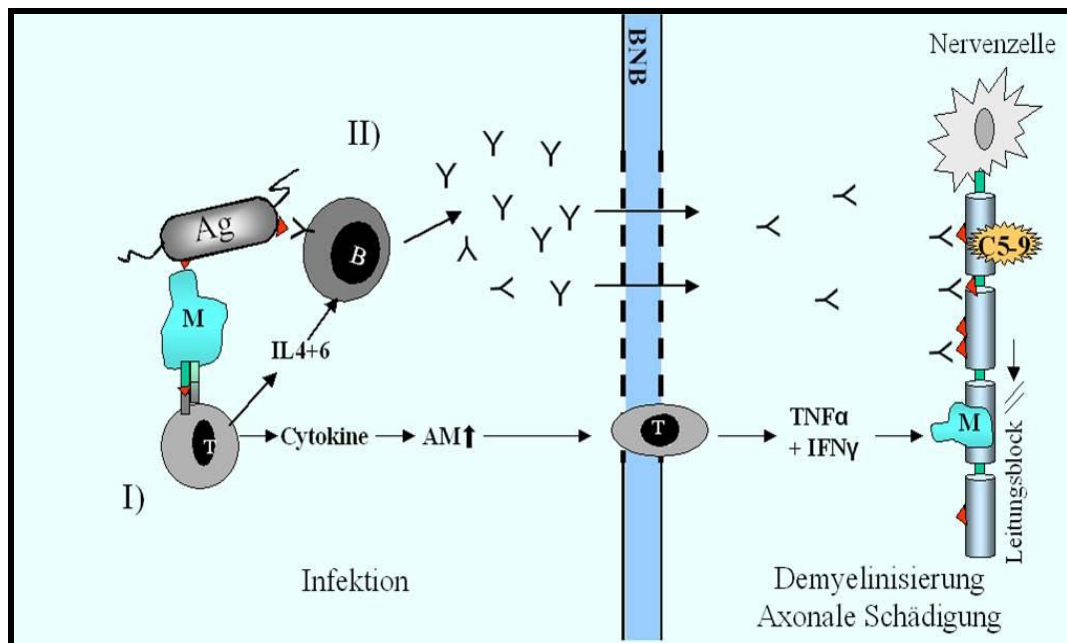


Bild 3: Pathogenesemechanismen in (I) AIDP und (II) AMAN, AMSAN und Fisher-syndrom: (I) Durch Antigen präsentierende Makrophagen aktivierte T-Zellen durchdringen die BNB, erkennen Kreuzantigen auf Nervengewebe und aktivieren durch Ausschüttung von Zytokinen endoneurale Makrophagen, die in die Myelinscheide eindringen und diese zerstören. Des Weiteren regen aktivierte T-Zellen durch Ausschüttung von Zytokinen, B-Zellen zur Antikörperproduktion an. Die Antikörper greifen hier, anders als im Fall von (II), unbekannte Epitope der Schwannzelloberfläche an, binden Komplement und zerstören die Schwannzelle. (II) gangliosidähnliche Epitope der Bakterien stimulieren B-Zellen, Antikörper zu produzieren, die kreuzreaktive Axolemma Antigene (Ganglioside) angreifen und so über Komplementfixierung, Bildung von Membranangriffskomplexen und Makrophagen-Einwanderung in den periaxonalen Spalt zum Leitungsblock oder Axondegeneration führen.

Ag: Antigen, B/T Lymphocyt, IL:4+6 Interleukin, BNB: Blut-Nerven-Barriere, $TNF\alpha$: Tumornekrose-Faktor α , $IFN\gamma$: Interferon γ , M: Makrophage, C5-9: Membranangriffskomplex (Komplement), AM: Adhäsions-moleküle. Modifiziert nach (HUGHES & CORNBATH, 2005).

Der gelungene experimentelle Versuch erneut eine Coonhound-Paralyse bei einem Hund durch Applizieren von Waschbärenspeichel hervorzurufen (HOLMES et al., 1979), sowie tierexperimentelle Untersuchungen (MAURER & GOLD, 2002; SUSUKI et al., 2004) lassen vermuten, dass es sich wie bei dem vergleichbaren GBS, um eine fehlgeleitete Immunreaktion gegen Bestandteile des peripheren Nervensystems handelt, bei der sowohl zellvermittelte als auch humorale Immunmechanismen beteiligt sind (VANDEVELDE et al., 1981; CUDDON, 2002a; KUWABARA, 2004; HUGHES & CORNBATH, 2005).

Beim Hund ist, bis auf den Speichel des Waschbären, bisher noch kein auslösendes Agens bekannt (NORTHINGTON & BROWN, 1982). Man vermutet

aber auch hier, dass kürzlich durchgemachte Infektionen des oberen Respirationstraktes oder des Gastrointestinaltraktes, sowie Impfungen, vor allem gegen Tollwut, für die Entstehung einer ACP verantwortlich sind (CUDDON, 2002a). In einer kürzlich verfassten retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen ACP und vorausgegangenen Infektionen untersucht. An ACP erkrankte Tiere wiesen signifikant höhere *Toxoplasma gondii*-IgG-Titer auf, ein kausaler Zusammenhang zwischen Toxoplasmose und ACP konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (HOLT et al., 2011).

Elektrodiagnostische Studien haben gezeigt, dass die ACP eher der axonalen Form des Menschen entspricht (CUDDON, 1998). Cuddon konnte mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie bei Hunden mit Coonhound-Paralyse Immunglobuline nachweisen, die gegen Ganglioside gerichtet waren (CUDDON, 2002a).

1.3. Symptomatik und klinischer Verlauf

Die Symptomatik und der klinische Verlauf von Menschen mit GBS und Hunden mit ACP weisen eine hohe Kongruenz auf. Daher werden Mensch und Hund in diesem Kapitel gemeinsam erfasst und nur speziesspezifische Besonderheiten gesondert aufgeführt.

Klinisch zeigt sich sowohl beim GBS des Menschen als auch bei der ACP des Hundes eine schnell progressive, schlaffe Lähmung. Der Schweregrad kann dabei von einer geringgradigen Gangunsicherheit bis hin zur vollständigen Paralyse variieren (VANDEVELDE et al., 1981; CUDDON, 2002a; HUGHES & CORNBLATH, 2005; RENTMEISTER, 2005; VUCIC et al., 2009). Die akute Polyradikuloneuritis weist typischerweise einen akuten monophasischen Krankheitsverlauf auf, bei dem es beim Menschen innerhalb von vier Wochen und beim Hund innerhalb von zwei Wochen zur vollständigen Ausprägung der Krankheitssymptome kommt. Daran schließt sich eine Plateauphase unterschiedlich langer Dauer mit stabilem klinischem Niveau an. Eine erste Besserung der Lähmung kann oftmals nach zwei bis drei Wochen beobachtet werden. Jedoch können bis zur vollständigen Erholung mehrere Monate vergehen (NORTHINGTON et al., 1981; CUDDON, 2002a; HUGHES, 2002; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; PRITCHARD, 2008).

Die initialen Symptome beim GBS und der ACP sind Bewegungsunlust, steifer Gang, Schwäche und in seltenen Fällen eine Dysphonie (CUDDON, 2002a; VUCIC et al., 2009). Betroffene Menschen berichten noch zusätzlich von Schmerzen, Gefühllosigkeit in Füßen und Händen und Parästhesien (HUGHES & CORNBLATH, 2005). Die symmetrischen motorischen Ausfälle beginnen in der Regel in den Beinen/Hintergliedmaßen, steigen weiter auf und führen oft innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Beginn zu einer schlaffen Tetraplegie mit charakteristischer Hypo- oder Areflexie. In schweren Fällen kommt es auch zur Beteiligung der Atemmuskulatur und nachfolgend zu lebensbedrohlicher Atemlähmung (CUDDON, 2002a; RENTMEISTER, 2005; COSI & VERSINO, 2006). Ungefähr 25 % der Menschen mit GBS werden beatmungspflichtig (VUCIC et al., 2009). Eine bilaterale Fazialisparese kann bei 50 % der erkrankten Menschen beobachtet werden (VUCIC et al., 2009) und vor allem Patienten mit AIDP weisen häufig eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems auf. Dies zeigt sich in Herzrhythmusstörungen, Hyper- oder Hypotension, Ileus und Harnretention (KUWABARA, 2004; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006).

Im Gegensatz hierzu sind beim Hund die Gehirnnerven, der Schwanz, der Anus und die Blase von der Lähmung meistens nicht betroffen, gelegentlich kann es aber zu einer Mitbeteiligung des Nervus facialis kommen. Ein weiteres wichtiges Merkmal der ACP ist die Hyperästhesie, die einige Hunde vor allem bei Berührung der Pfoten, zeigen. Trotz dieser schweren Symptomatik ist das Bewusstsein ungetrübt und in der Regel zeigen die Tiere auch ein ungestörtes Fress- und Trinkverhalten (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003).

1.4. Diagnose

Die Diagnose des akuten GBS und der ACP stützt sich vor allem auf den charakteristischen Krankheitsverlauf und die neurologischen Befunde (VANDEVELDE et al., 1981; DOUGLAS & WINER, 2006). Weitere wichtige und Diagnose stützende Kriterien liefern die Elektrodiagnostik und die Liquoruntersuchung (NORTHINGTON et al., 1981; CUDDON, 2002a; PRITCHARD, 2008).

In der Humanmedizin wurde 1978 zum ersten Mal ein Kriterienkatalog zur

Diagnostik des GBS erstellt. Dieser wurde von Asbury und Cornblath 1990 überarbeitet und ist bis heute weltweit anerkannt (ASBURY & CORNBATH, 1990; HUGHES & CORNBATH, 2005):

Verlangte Kriterien

- Progressive motorische Schwäche von mehr als einer Extremität
- Hypo- oder Areflexie

Diagnose unterstützende Kriterien

- Eintreten der vollen Symptomatik in über zwei Wochen (in der Humanmedizin über vier Wochen)
- Relativ symmetrische Ausprägung
- Selbstlimitierender Krankheitsverlauf. Erste Besserung der Symptomatik nach zwei bis vier Wochen, kann aber auch bis zu Monaten dauern.
- Fehlendes Fieber
- Milde sensible Störungen
- Hirnnervenbeteiligung, insbesondere des Nervus facialis (in der Tiermedizin sehr selten)
- In der Humanmedizin zusätzlich Störungen des autonomen Nervensystems
- Liquordiagnostik: normaler bis erhöhter Proteingehalt im lumbal entnommenen Liquor bei normaler Zellzahl (zytoalbuminäre Dissoziation), häufig erst frühestens eine Woche nach Krankheitsbeginn zu beobachten
- Typische elektrodiagnostische Befunde (siehe 1.4.1.)

Diese Kriterien entsprechen weitestgehend denen, die für die Diagnosefindung der ACP herangezogen werden.

1.4.1. Elektrodiagnostik

In der Humanmedizin wird die Elektrodiagnostik neben der Diagnostik vor allem auch zur Differenzierung der drei Subtypen AIDP, AMAN und AMSAN eingesetzt. Bei der AIDP, der in Europa am häufigsten vorkommenden Form, findet man bei über 85 % der Patienten, schon während früher elektrodiagnostischer Untersuchungen, Hinweise auf Demyelinisierung, wie eine reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG), einen partiellen

Leitungsblock und verlängerte distale-Latenz und F-Wellen-Latenz. Im Gegensatz zur Tiermedizin zeigen sich elektromyographische Veränderungen erst im späteren Verlauf (CUDDON, 2002b; HUGHES & CORNBLATH, 2005).

Elektrophysiologisch klassifiziert werden die drei Subtypen in der Humanmedizin durch allgemein gültige Kriterien (HO et al., 1995; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006):

AIDP:

Wenigstens eines der folgenden Kriterien muss bei mindestens zwei untersuchten Nerven erfüllt sein; oder zwei Kriterien bei einem Nerv, wenn alle anderen Nerven nicht erregbar sind

- um ≥ 10 % verminderte mNLG bei normaler MSAP,
oder um ≥ 15 % verminderte mNLG, wenn MSAP um ≥ 50 % erniedrigt(\downarrow)
- um ≥ 10 % verlängerte distale motorische Latenz bei normaler MSAP
oder um ≥ 20 % verlängerte distale motorische Latenz, wenn MSAP \downarrow
- eindeutiger Hinweis auf temporale Dispersion
- um ≥ 20 % verlängerte F-Wellen-Latenz

AMSAN:

- keines der oben beschriebenen Anzeichen für Demyelinisierung erlaubt;
wenn MSAP um ≥ 90 % vermindert, ein Kriterium für Demyelinisierung an einem Nerv erlaubt
- MSAP \downarrow (Forderung)
- SSAP \downarrow (Forderung)

AMAN:

- keines der oben beschriebenen Anzeichen für Demyelinisierung erlaubt
- SSAP-Amplitude im Referenzbereich

MSAP: Muskel-; SSAP: sensorisches-Summenaktionspotential

In der Tiermedizin wird die Elektrodiagnostik zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose eingesetzt. Veränderungen in der Elektromyographie (EMG) stellen den Hauptbefund dar. Klassischerweise ist bei den betroffenen Hunden im EMG ab dem fünften Tag nach Krankheitsbeginn hochgradige elektrische Spontanaktivität (SPA) in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationspotentialen in allen Muskeln aller vier Gliedmaßen nachweisbar (Bild

4) (CUMMINGS & HAAS, 1966; CUMMINGS et al., 1982; CUDDON, 1998, 2002a). Auffällig sind auch die bei den meisten Hunden erniedrigten Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP) (Bild 5), wie sie bei Axonopathien zu finden sind (CUDDON, 1998, 2002a). Bei über der Hälfte der an ACP erkrankten Hunde ist die Amplitude der F-Welle vermindert oder nicht ableitbar, die F-Wellen-Latenz verlängert (Bild 6) und die F-Ratio erhöht. Diese F-Wellen-Veränderungen weisen auf eine proximale, die Nervenwurzel betreffende Neuropathie hin. Bei manchen Hunde ist eine reduzierte mNLG und damit auch Anzeichen einer Demyelinisierung nachweisbar (CUDDON, 1998).

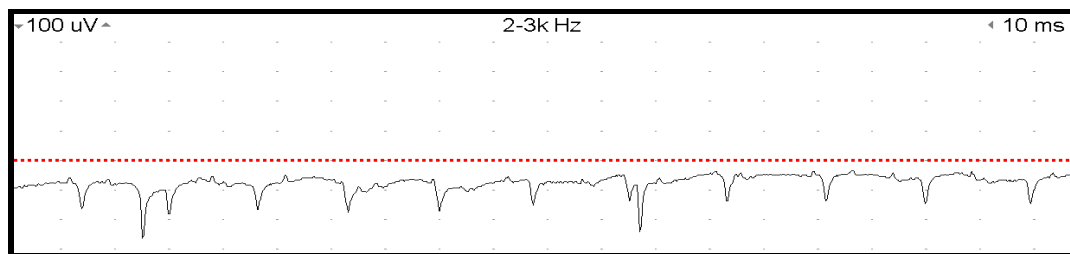


Bild 4: Elektromyographie, hochgradige Spontanaktivität, positive scharfe Wellen

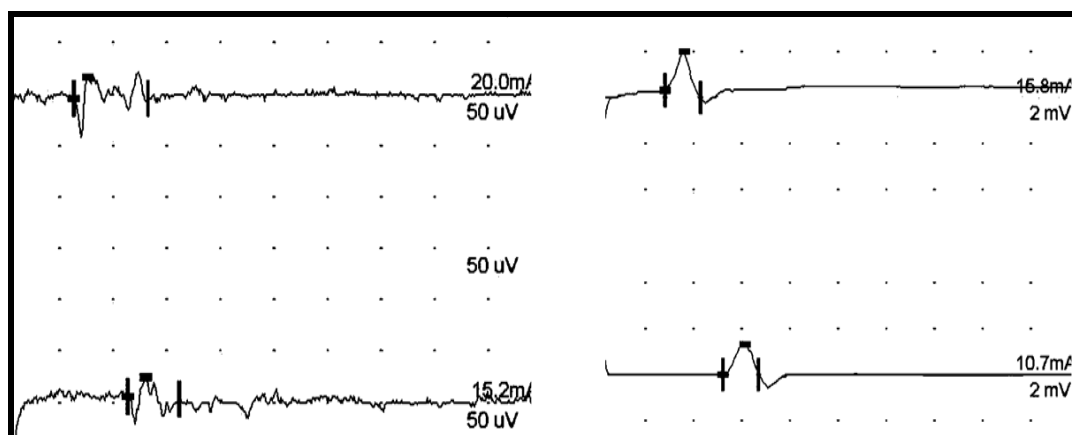


Bild 5: Muskelsummenaktionspotentiale: links polyphasische kleine Amplituden mit temporaler Dispersion, rechts reguläre kleine Amplituden

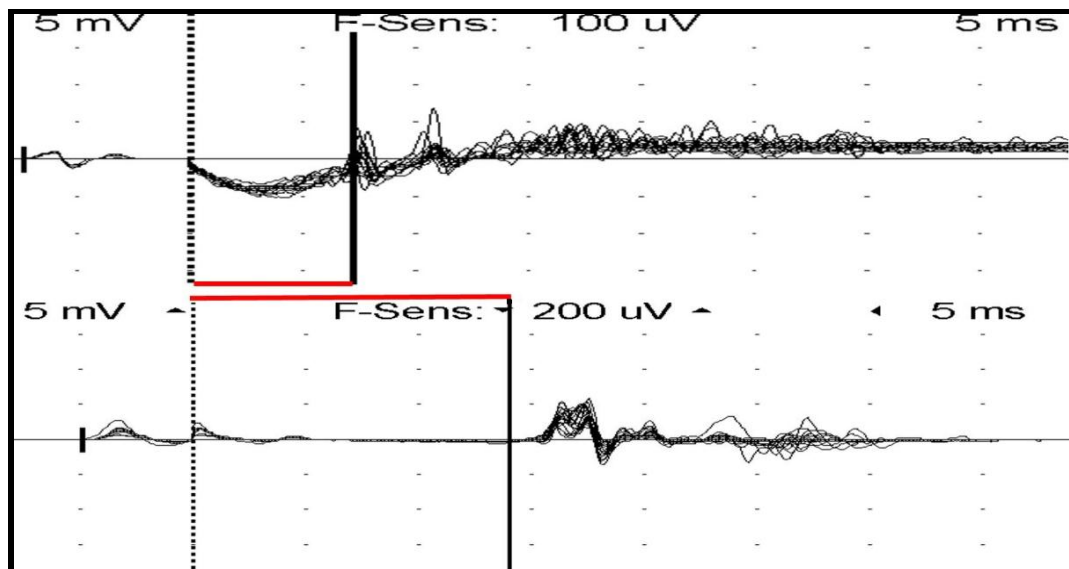


Bild 6: F-Wellen: oben normale F-Wellen Latenz, unten verlängerte F-Wellen-Latenz

1.4.2. Liquordiagnostik

Die Untersuchung des lumbal punktierten Liquor cerebrospinalis hat vor allem in der Humanmedizin einen besonderen Stellenwert in der Polyradikuloneuritisdiagnostik (DOUGLAS & WINER, 2006). Klassischerweise findet sich im Liquor bei ungefähr 80 % der Menschen mit GBS eine deutliche Erhöhung des Proteingehaltes ohne Erhöhung der Zellzahl (zytoalbuminäre Dissoziation), wobei die Proteinkonzentration oft nach den ersten ein bis zwei Wochen ansteigt. Jedoch sind diese Veränderungen nicht pathognomonisch (GUILLAIN et al., 1916, 1999; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006). Bei dem Protein handelt es sich nicht um eine intrathekale Immunglobulinproduktion, sondern vor allem um Albumin, was für eine Störung der Blut-Nerven-Barriere spricht (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003). Da es sich bei der Polyradikuloneuritis um eine Erkrankung der Nervenwurzeln und proximalen Spinalnerven handelt, findet man diese typische Liquorveränderung überwiegend in lumbal punktierten Liquorproben. Proben, die zisternal gewonnen wurden, weisen meist eine normale Eiweißkonzentration auf (HAYMAKER & KERNOHAN, 1949).

Auch einige Hunden weisen solch eine zytoalbuminäre Dissoziation auf (CUDDON, 2002a), jedoch ist in der Tiermedizin der diagnostische Wert noch

nicht vollständig geklärt. Da aufgrund des besseren Zugangs bei Hunden meist eine zisternale Liquorpunktion durchgeführt wird, lässt sich oft keine Erhöhung der Proteinkonzentration nachweisen (CUMMINGS & HAAS, 1966; NORTHINGTON et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982).

1.4.3. Muskel- und Nervenbiopsie

In der Humanmedizin wurden Muskel- und Nervenbiopsien vor allem auch zur Klassifizierung der einzelnen Formen des GBS durchgeführt. Die Ergebnisse der Elektordiagnostik korrelieren jedoch sehr gut mit den Befunden der Histopathologie wie axonale Degeneration und makrophageninduzierte Demyelinisierung, so dass die Einteilung in AMAN, AMSAN und AIDP alleinig durch die Elektordiagnostik weit verbreitet ist und eine Biopsieentnahme, außer zu Forschungszwecken, nur noch selten notwendig ist (LU et al., 2000; HUGHES & CORNBATH, 2005).

Bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems gehört die Entnahme einer Muskel- und Nervenbiopsie in der Tiermedizin zum diagnostischen Prozedere. Primär ist die Biopsie indiziert, um zwischen Muskelerkrankungen und Polyneuropathien zu unterscheiden, und um entzündliche von nicht-entzündlichen Erkrankungen zu differenzieren (DICKINSON & LECOUREUR, 2002). Für eine Biopsie leicht zugänglich sind die distalen, gemischten Nervenäste der Nervi ulnaris, medianus, tibialis oder fibularis, die motorische und sensible Fasern enthalten (VANDEVELDE et al., 1981; DICKINSON & LECOUREUR, 2002). Da jedoch der primäre Krankheitsprozess proximal in den ventralen Nervenwurzeln lokalisiert ist und überwiegend motorische Nervenfasern betrifft, weisen die Nervenbiopsien oft keinen oder nur einen geringgradigen pathologischen Befund im Sinne einer segmentalen Demyelinisierung mit sekundärer axonaler Degeneration und zum Teil auch entzündlichen Infiltraten auf (CUMMINGS & HAAS, 1966; NORTHINGTON et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982; NORTHINGTON & BROWN, 1982; CUDDON, 2002a). Auch die Untersuchungen der Muskelbiopsien ergeben meist nur eine sekundär bedingte neurogene Degeneration (CUMMINGS & HAAS, 1966).

1.4.4. Differentialdiagnosen

Bei dem GBS handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild, für dessen Diagnosestellung es bisher noch keinen spezifischen pathognomonischen Test gibt. Auch wenn die Diagnose GBS aufgrund des klinischen Bildes, des charakteristischen Liquorbefundes und der Befunde der Elektrodiagnostik in der Regel schnell und ausreichend sichergestellt werden kann, ist es zur Bestätigung der Diagnose erforderlich, andere Erkrankungen, die ein ähnliches Krankheitsbild und einen ähnlichen Krankheitsverlauf aufweisen, auszuschließen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen für akute schlaaffe Lähmungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Differentialdiagnosen – akut, generalisierte, schlaaffe Lähmung (Mensch); modifiziert nach Vucic et al. (2009)

Lokalisation	Erkrankungen
Periphere Neuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • GBS • A-CIDP • Vaskulitische Neuropathie • Critical-Illness-Polyneuropathie • Diabetische Polyneuropathie • Porphyrie-bedingte Polyneuropathie • Schwermetallintoxikationen • Diphterie-bedingte Polyneuropathie • Neuroborreliose • Post-Tollwut Impfung • Lymphom-bedingte Polyneuropathie
Neuromuskuläre Synapse	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis • Lambert-Eaton-Syndrom • Biologische oder industrielle Toxine (z. B. Botulismus, Organophosphatintoxikation)
Muskel	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatorische Myopathie • Toxische Myopathie/Rhabdomyolyse • Metabolische Myopathien • Hypokaliämie • Hypophosphatämie • Periodische Paralyse
Zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Hirnstamminfarkt • Enzephalomyelitis mit Hirnstammeteiligung • Hochzervikale akute Myelopathie (z. B. Rückenmarkskompressionen, transverse Myelitis)
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • Paraneoplastisches Syndrom (kann alle Lokalisationen betreffen)

GBS: Guillain-Barré Syndrom, A-CIDP: chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie mit aktuen Beginn

Als Differentialdiagnosen zur ACP des Hundes kommen alle Erkrankungen in Frage, die zu einer progressiven schlaffen Lähmung ohne Störung des Sensoriums führen. Der Krankheitsprozess kann dabei zwischen den Vorderhornzellen und der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte liegen (VANDEVELDE et al., 1981). Die drei Hauptdifferentialdiagnosen einer schlaffen Parese beim Hund sind Botulismus, eine akute Krise bei Myasthenia gravis und in den USA, Australien und Afrika die Zeckenparalyse (CUDDON, 2002a). Aber auch Endokrinopathien wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hyperadrenocortizismus, Neoplasien (Hypoglykämie als Folge eines Insulinoms, paraneoplastisch), Infektionen mit Protozoen (*Neospora caninum* und *Toxoplasma gondii*), Toxine und Polymyositis kommen als mögliche Ursachen für eine Polyneuropathie in Frage. Auch wenn die hier beschriebenen Erkrankungen einen oft eher chronischen Verlauf aufzeigen, sollten sie als mögliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden (Tabelle 1) (CUDDON, 2002a; RENTMEISTER, 2005). Die Aufarbeitung erfolgt in mehreren Schritten, wobei mit der am wenigsten invasiven Diagnostikmethode begonnen wird. Wertvolle Hinweise zur differentialdiagnostischen Abklärung liefern schon die Anamnese und eine genaue klinische Untersuchung. So grenzen z. B. distale Hyperästhesien schon klinisch oft eine Polyradikuloneuritis von Botulismus oder einer Myasthenia gravis ab. Zum Ausschluss metabolischer Ursachen und einer Polymyositis sollte ein komplettes Labor mit Blutbild, Urinanalyse und Serumwerten einschließlich der Creatinkinase bestimmt werden. Das Thoraxröntgen dient zum einen zusammen mit dem Abdomenultraschall als Tumorscreening, und zum anderen zur Identifizierung eines möglichen Megaösophagus, als typischer Befund bei Botulismus und Myasthenia gravis, oder einer Aspirationspneumonie. Im nächsten Schritt werden spezielle Untersuchungen wie T4, fT4, TSH, Neospora- und Toxoplasmosetiter und bei Verdacht auf Myasthenia gravis-Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren eingeleitet und ein Tensilontest durchgeführt. Die letzten diagnostischen Schritte müssen in Narkose vorgenommen werden und umfassen die schon oben besprochene Elektrodiagnostik, die Liquoruntersuchung und die Muskel- und Nervenbiopsie (CUDDON, 2002a; RENTMEISTER, 2005).

Tabelle 2: Differentialdiagnosen – akute generalisierte schlaffe Lähmung (Hund); modifiziert nach Rentmeister (2005)

Ursachen	Erkrankungen
Vaskulär	Ischämie aufgrund einer Aorthenthrombose
Entzündlich	<ul style="list-style-type: none"> • <u>infektiös</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose • Neosporose • <u>immunmediert</u>: <ul style="list-style-type: none"> • ACP • A-CIDP (MOLIN et al., 2011) • Myasthenia gravis • Polymyositis • Systemischer Lupus erythematoses
Trauma	-
Anomalie	-
Metabolisch/Toxisch	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Polyneuropathie* • Hypoglykämische Polyneuropathie* • Hypothyreose* • Hypo/Hyperadrenocortizismus* • Medikamenten- und toxininduzierte Polyneuropathien (z. B. Vincristin, Cisplatin, Vinblastin, Botulismus, Zeckenparalyse (USA), Organophosphat, Blei)
Idiopathisch	<ul style="list-style-type: none"> • Denervierende distale Axonopathie (UK)
Neoplasie	<ul style="list-style-type: none"> • Paraneoplastische Polyneuropathie • Insulinom (Hypoglykämie)* • Lymphom
Degenerativ	<ul style="list-style-type: none"> • Symmetrische distale Polyneuropathie* • Dancing Doberman Disease* • Vererbte Polyneuropathien* • Vererbte Myopathien*

ACP: akute canine Polyradikuloneuritis, A-CIDP: chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie mit aktuen Beginn, * meist eher chronischer Krankheitsverlauf, UK: United Kingdom,

1.5. Prognose

Die akute Polyradikuloneuritis ist häufig selbstlimitierend und hat trotz des zum Teil schweren Krankheitsverlaufs insgesamt eine gute Prognose. Es kommen jedoch auch Fälle vor – in der Humanmedizin sind es bis zu 20 % – (KUWABARA, 2004; BERSANO et al., 2006) bei denen keine vollständigen Heilung eintritt und die Patienten neurologische Defizite zurückbehalten (NORTHINGTON et al., 1981; VANDEVELDE et al., 1981).

Aufgrund der heutigen guten Therapiemöglichkeiten in der Humanmedizin ist die Mortalitätsrate des akuten GBS signifikant gesunken (DOUGLAS & WINER, 2006), trotzdem sterben immer noch 4-15 % der Patienten (KUWABARA, 2004; HUGHES & CORNBLATH, 2005), meist bedingt durch schwere und lange Krankheitsverläufe, einer Mitbeteiligung der Atemmuskulatur und häufig daraus resultierende lebensbedrohliche Komplikationen. Auch bei der ACP kommt es bedingt durch Komplikationen vereinzelt zu Todesfällen (CUMMINGS & HAAS, 1966; VANDEVELDE et al., 1981). Jedoch besteht in der Tiermedizin die Hauptproblematik darin, dass die Rehabilitationsphase bei manchen Tieren so lange dauert, dass die benötigte intensive Betreuung der Tiere für diese lange Zeit nicht gewährleistet werden kann und die Besitzer sich zur Euthanasie entscheiden.

Obwohl die akute Polyradikuloneuritis klassischerweise einen monophasischen Krankheitsverlauf aufweist, sind Rezidive sowohl in der Humanmedizin (1-10 %) (WIJDICKS & ROPPER, 1990; GRAND'MAISON et al., 1992; ROMANO et al., 1998; DAS et al., 2004), als auch in der Tiermedizin beschrieben. Vor allem Hunde, die eine „Coonhound-Paralyse“ überstanden haben, scheinen für ein wiederholtes Auftreten nach erneutem Kontakt mit Waschbärenspeichel prädisponiert zu sein (CUMMINGS et al., 1982; CUDDON, 2002a).

Prognostisch ungünstige Faktoren in der Humanmedizin sind ein hohes Lebensalter, Beatmungspflichtigkeit, Befunde, die auf eine Axondegeneration hinweisen und eine hochgradige Symptomatik am Erkrankungshöhepunkt (VISSER et al., 1999; BOGLIUN & BEGHI, 2004). In der Tiermedizin gibt es bisher keine prognostischen Faktoren, die eine Aussage über den möglichen Verlauf oder Ausgang erlauben.

1.6. Therapie

Die Therapie des akuten GBS beim Menschen beruht auf drei Säulen. Einer allgemeinen symptomatischen und prophylaktischen Therapie, einer spezifischen immunmodulierenden Therapie - hierzu zählen die PE und die hochdosierte Gabe von IVIg - und als Rehabilitationsmaßnahme der Physiotherapie (HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006). In der Tiermedizin gibt es bisher keine kontrollierten Studien zu spezifischen Therapieformen, somit ist die Behandlung bei Hunden mit ACP auf die

symptomatische Therapie in Kombination mit der Physiotherapie begrenzt (HAWE, 1979; VANDEVELDE et al., 1981; CUDDON, 2002a; RENTMEISTER, 2005). Trotz des immunmediierenden Charakters der Polyradikuloneuritis hat eine klassische Entzündungshemmung und Immunsuppression mit Glukokortikoiden weder beim Menschen noch beim Hund einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung (NORTHINGTON et al., 1981; CUDDON, 2002a; HUGHES & CORNBLATH, 2005; DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES et al., 2007).

1.6.1. Allgemeine Therapie

Die aufsteigende Lähmung, beginnend an den unteren Extremitäten bis hin zur Atemmuskulatur, sowie die vor allem beim Menschen mögliche Beteiligung des autonomen Nervensystems machen die akute Polyradikuloneuritis sowohl bei Patienten mit GBS als auch bei Hunden mit ACP zu einem intensivmedizinischen Notfall. Bis zum Erreichen der Plateauphase ist eine Überwachung der Vitalfunktionen mit geeignetem Monitoring und besonderem Augenmerk auf die Atmung unerlässlich, um rechtzeitig die Indikation zur artifiziellen Beatmung oder beim Menschen auch zum passageren Herzschrittmacher zu stellen (CUDDON, 2002a; HUGHES & CORNBLATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006). Weitere mögliche Komplikationen sind Harnretention, Ileus und Schmerzen (Hyperästhesien) (MEYTHALER, 1997; KHAN, 2004). Neben der symptomatischen Therapie stellen prophylaktische Maßnahmen wie Heparinalgaben zur Vermeidung von Thrombosen (HUGHES & CORNBLATH, 2005) und pflegerische Elemente wie zum Beispiel regelmäßiges Wenden, trockene und weiche Lagerung als Dekubitusprophylaxe und Hilfestellung bei der Nahrungsaufnahme wesentliche Schritte dar (VANDEVELDE et al., 1981; HUGHES et al., 2005; DOUGLAS & WINER, 2006). Eine frühe und intensive physiotherapeutische Behandlung zur Vorbeugung von Kontrakturen, zur frühzeitigen Wiedererlangung der motorischen und koordinatorischen Fähigkeiten und zur Verhinderung einer rasch progredienten Muskelatrophie ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung (CUDDON, 2002a; HUGHES et al., 2005; RENTMEISTER, 2005; COSI & VERSINO, 2006). In der Humanmedizin stellen schwere Krankheitsverläufe eine erhebliche psychische Belastung dar, eine

psychologische Begleitung ist somit unerlässlich.(KHAN, 2004; HUGHES & CORNBLATH, 2005)

1.6.2. Spezifische Therapien

Zur spezifischen, immunmodulatorischen Therapie stehen derzeit die PE und die IVIg zur Verfügung (DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES, 2008). Bei der PE handelt es sich um eine Methode, bei der mit Hilfe von Zentrifugation oder einer Membranfiltration Plasma unselektiv vom Blut separiert und durch isoonkotische Humanalbuminlösungen oder durch Frischgefrierplasma vollständig substituiert wird. Dabei werden pathogene Faktoren wie Antikörper, Komplement- und Entzündungsmediatoren, die den immunpathogenetischen Prozess bei GBS unterhalten, weitgehend aus dem Blutplasma entfernt (RAPHAEL et al., 2002). Die Immunglobuline manipulieren das Immunsystem so, dass diese Faktoren sowohl lokal als auch in der Zirkulation modifiziert oder neutralisiert werden (DALAKAS, 2002a).

Die erste kontrollierte Studie zur Plasmapherese bei GBS wurde 1985 veröffentlicht und zeigte einen signifikanten Erfolg im Vergleich zur Standardtherapie auf (1985). Ein Jahr später wurde die Plasmapheresetherapie dann als Goldstandard akzeptiert (1986; HUGHES et al., 2007). Der Nutzen der Plasmapherese wurde in sechs weiteren umfangreichen plazebokontrollierten Studien bestätigt, wobei der Erfolg vor allem bei einem frühen Beginn der Therapie gegeben war (RAPHAEL et al., 2002; HUGHES et al., 2005). Intravenöse Immunglobuline wurden erst zwei Jahre später mit gutem Erfolg in einer Pilotstudie (KLEYWEG et al., 1988) eingesetzt. Van der Meché und Schmitz veröffentlichten dann 1992 erstmals die Ergebnisse eines prospektiven, randomisierten Vergleichs zwischen Plasmapherese und IVIg. Als Ergebnis zeigte sich, wie auch in späteren Studien belegt wurde, eine äquivalente Wirksamkeit beider Therapien (VAN DER MECHE & SCHMITZ, 1992; HUGHES et al., 2007). Eine Kombination von IVIg und PE erbringt keinen synergistischen Effekt (HUGHES et al., 2007). Auch die Rezidivrate nach IVIg-Gabe ist nicht höher als nach PE (ROMANO et al., 1998). In der Regel werden 2 g/kg KG IVIg infundiert. Diese Dosis wurde empirisch ermittelt und wird üblicherweise auf fünf aufeinanderfolgende Tage mit jeweils 0,4 g/kg KG aufgeteilt (DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES et al., 2006).

Beide Therapieformen bewirken bei nicht mehr gehfähigen Patienten eine Verkürzung der Rekonvaleszenzzeit. So erlangen diese Patienten im Vergleich zu Patienten, die nicht mit einer immunmodulatorischen Therapie behandelt werden, wieder schneller freie Gehfähigkeit. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten muss artifiziell beatmet werden. Bei diesen verkürzt sich die Dauer der Beatmungszeit und es kehrt bei mehr Patienten nach einem Jahr wieder die vollständige Muskelkraft zurück (HUGHES, 2002; NOBILE-ORAZIO & TERENGHI, 2005).

2. Intravenöse-Immunglobuline

Ursprünglich wurden IVIg zur Immunglobulin-Ersatztherapie für Patienten mit primärer Immundefizienz hergestellt. Heutzutage werden sie in wachsender Anzahl zur Therapie der verschiedensten Autoimmunerkrankungen eingesetzt (KAVERI, 2012). Aufgrund der leichteren Handhabung, des kleineren Nebenwirkungsprofils und der leichteren Verfügbarkeit wird im Allgemeinen den Immunglobulinen gegenüber der PE der Vorzug gegeben (NOBILE-ORAZIO & TERENGHI, 2005; DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES, 2008).

2.1. Zusammensetzung und Herstellung

Die Immunglobulin-Präparate werden aus einem Plasmapool von mindestens 1000, meist aber von mehr als 10000 gesunden Spendern zusammengestellt (EPHREM et al., 2005; HUG & SCHIFFERLI, 2005). Das Plasma wird entweder aus einer Vollblutprobe („recovered plasma“) oder durch PE („source plasma“) gewonnen (KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003). Schon in der frühen Entwicklung des Immunsystems wird eine Vielzahl unterschiedlichster Immunglobulinmoleküle, sogenannte natürliche Antikörper, gebildet. Diese können gegenüber verschiedensten Fremdartigen reagieren, ohne mit diesen jemals in Kontakt gewesen zu sein (OCHSENBEIN et al., 1999; KAVERI, 2012). Man vermutet, dass vor allem diese Antikörper für die immunmodulatorische Wirkung verantwortlich sind (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; EPHREM et al., 2005). Die Präparate enthalten somit alle Antikörper, die regulär im Serum eines Menschen vorkommen, sowohl die oben erwähnten natürlichen Antikörper als auch solche, die gegen bestimmte infektiöse Antigene gebildet wurden.

Aufgrund der hohen Anzahl von Spendern befindet sich in den gepoolten IVIg-Präparaten ein Antikörper-Repertoire, das das eines einzelnen Menschen bei weitem übersteigt (GOLD et al., 2001; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003; EPHREM et al., 2005). Kommerzielle IVIg-Präparate bestehen fast ausschließlich aus intakten IgG-Molekülen, wobei die IgG-Subklassenverteilung der im normalen Serum entspricht. Die meisten enthalten noch Spuren von Immunglobulin A (IgA) und löslichen Molekülen, wie zum Beispiel CD4, CD8, HLA und Zytokine. Die infundierten Immunglobuline besitzen eine Halbwertszeit von bis zu drei Wochen (GOLD et al., 2001; KAZATCHKINE & KAVERI, 2001).

Bei den Immunglobulinpräparaten handelt es sich um ein biologisches Produkt. Dies birgt somit aber auch potentiell die Gefahr der Übertragung von viralen Krankheitserregern, wie z. B. von Hepatitisviren und Humane-Immundefizienz-Viren oder auch von Prionen der Creutzfeld-Jakob-Krankheit. Durch eine sorgfältige Auswahl der Spender (Fragebogen, Erfüllung bestimmter Kriterien, z. B. kein Auslandsaufenthalt in Großbritannien über längere Zeit, keine Transplantationen), durch geeignete Testung der Spender und durch die Produktion unter Einschluss von validierten Schritten zur Reduktion der Pathogenbelastung (Partitionierung, Inaktivierung, Beseitigung aufgrund der Größe von Pathogenen (KEMPF et al., 2007), z. B. mit Filtration oder Ansäuerung und Kontrollen mit Modellviren) ist ein hoher Sicherheitsstandard erreicht worden und schließt eine Übertragung von Pathogenen durch IVIg so gut wie sicher aus (KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003; HUG & SCHIFFERLI, 2005).

2.2. Therapeutische Anwendungsgebiete

Immunglobuline werden mit unterschiedlicher Evidenz bei verschiedenen Indikationen in der Human-, aber auch in der Tiermedizin angewendet. Zwei Haupteinsatzgebiete in der Humanmedizin sind die Substitution bei Patienten mit primärer oder sekundärer Hypogammaglobulinämie und die Immunmodulation zur Korrektur einer entgleisten Immunregulation bei immunmedierten Erkrankungen (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; HUG & SCHIFFERLI, 2005).

2.2.1. Tiermedizin und Tiermodelle

In der Tiermedizin gibt es bisher nur wenige Berichte über die Anwendung von IVIg. Die meisten Publikationen dazu sind vor allem im Zusammenhang mit der autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) des Hundes erschienen und beschreiben IVIg als nützliche Therapieform (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1995; KELLERMAN & BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; GERBER et al., 2002). Da der Kurzzeiteffekt dieser Therapie bei der AIHA zu überwiegen scheint, sind Immunglobuline vor allem für Hunde günstig, die nicht sofort auf immunsuppressive Therapie, z. B. mit Cortison ansprechen, um Zeit bis zum Wirkungseintritt zu gewinnen (SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997). Immunglobuline wurden in Einzelfällen auch bei anderen Erkrankungen mit Erfolg eingesetzt, z. B. bei sechs Hunden mit immunmediierter Thrombozytopenie (SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; BIANCO et al., 2007) und im Bereich der Dermatologie bei Tieren mit arzneimittelinduzierten Nebenwirkungen der Haut (toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Steven-Johnson Syndrom) (BYRNE & GIGER, 2002; NUTTALL & MALHAM, 2004; TROTMAN et al., 2006) und bei einem Hund mit Pemphigus foliaceus (RAHILLY et al., 2006). Nishimoto etablierte ein Tiermodell, dass sowohl klinisch, pathologisch und immunologisch viel Ähnlichkeit mit der axonalen Form des GBS aufweist (YUKI et al., 2001; NISHIMOTO et al., 2004). Dazu wurden Kaninchen mit bovinen Gangliosiden sensibilisiert. In einer weiteren kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass IVIg bei diesen Tieren, ebenso wie bei Menschen mit AMAN, zu einer schnelleren Genesung führt (NISHIMOTO et al., 2004). Die EAN der Ratte stellt ein Tiermodell für die AIDP des Menschen dar. Um ein Tiermodell zu etablieren, mit dessen Hilfe weitere Erkenntnisse über die Wirkungsweise von IVIg gefunden werden, wurden immunisierte Ratten mit IVIg behandelt. Diese Behandlung verhinderte ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung, verkürzte die Erkrankungsdauer und die Tiere zeigten weniger ausgeprägte Veränderungen in der Elektrodiagnostik und Histopathologie im Vergleich zu nicht behandelten Ratten (LIN et al., 2007).

2.2.2. Humanmedizin

Neben dem Therapieeinsatz bei primärer und sekundärer Immundefizienz wird

IVIg mittlerweile für verschiedenste Autoimmunerkrankungen vor allem in der Neurologie mit Erfolg eingesetzt (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; STANGEL & GOLD, 2004; HUG & SCHIFFERLI, 2005). Die längste und meiste Erfahrung mit IVIg liegt für die Behandlung der immunmedierten idiopathischen thrombozytopenischen Purpura vor (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001). Wie randomisierte, kontrollierte Studien belegen, ist der Einsatz von IVIg bei der Behandlung des GBS, der multifokalen motorischen Neuropathie, der CIPD, der Kawasaki-Vaskulitis und der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura unbestritten. Trotzdem ist IVIg zur Behandlung neurologischer Erkrankungen in Europa bisher nur für das GBS zugelassen (STANGEL & GOLD, 2004; HUG & SCHIFFERLI, 2005; GOLD et al., 2007; HUGHES, 2008). Die Möglichkeit, ein so breites Spektrum an Krankheiten mit einem eher nebenwirkungsarmen Medikament abzudecken, führt dazu, dass IVIg vermehrt auch für zum Teil medizinisch fragwürdige Indikationen eingesetzt wird. Da es sich aber bei IVIg um ein natürliches Blutprodukt handelt, dessen Ressourcen limitiert sind, kann dies zu Versorgungsengpässen führen. Um einen gezielten und sinnvollen Einsatz von IVIg bei Autoimmunerkrankungen gewährleisten zu können, wurden die publizierten Studienergebnisse zum Einsatz von IVIg mit Hilfe von Konsensgruppen bezüglich ihrer Evidenzklassen eingestuft und Therapieempfehlungen erarbeitet (Tabelle 3) (STANGEL & GOLD, 2004; GOLD et al., 2007).

Tabelle 3: Evidenzklassen und Empfehlungen für die Indikation der IVIg Therapie. Modifiziert nach Stangel und Gold (STANGEL & GOLD, 2004; GOLD et al., 2007; STANGEL & GOLD, 2011)

Erkrankung	Empfehlung	Evidenzklasse
Guillain-Barré Syndrom	A	I
CIDP		
Induktionstherapie	A	I
Erhaltungstherapie	A	I
Multifokale motorische Neuropathie	A	I
Myasthenia gravis		
Akute Krise	B	I
Erhaltungstherapie	C	IV
Multiple Sklerose		
Schubförmig	B	I
Chronisch progredient	E	I
Postpartal	C	III
Regeneration	E	I
Steroidrefraktäre Schübe	D	II
Stiff-person-Syndrom	B	I
Myositiden		
Dermatomyositis	C	I
Polymyositis	C	III
Einschlusskörpermyositis	A	I
Paraneoplastisches Syndrom		
Lambert-Eaton-Syndrom	B/C	II
Limbic Encephalitis, Polyneuropathie oder subakute cerebelläre Degeneration	B/C	III/IV
Diabetische Polyneuropathie	D	III
Idiopathische thrombocytopenische Purpura	A	I
Kawasaki-Vaskulitis(OATES-WHITEHEAD et al., 2003)	A	I
Vaskulitis ANCA-assoziiert	C	I
Prävention Graft-versus-Host-Erkrankung(RAANANI et al., 2008)	E	I
Systemischer Lupus Erythematoses	D	II

CIDP: chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyradikuloneuritis; ANCA: antineutrophile, zytoplasmatischen Autoantikörper;

A: Therapie der 1. Wahl; B: Wirksamkeit gesichert, Einsatz alternativ zu anderen Mitteln; C: wirksam, Reservemittel der 2. und 3. Wahl; D: Einsatz umstritten; E: nicht wirksam.

I: Randomisierte, kontrollierte Studie(n); II: Kontrollierte Studie ohne Randomisierung oder randomisierte Studie mit sehr kleiner Fallzahl; III: nicht kontrollierte Studien; IV: Fallberichte

2.3. Wirkmechanismen

Verschiedene experimentelle Studien haben gezeigt, dass IVIg mit unterschiedlichen Komponenten mit dem Immunsystem interferieren und damit immunmodulatorische Wirkung ausüben kann. Trotzdem konnte letztlich noch

nicht der Mechanismus gefunden werden, der im Einzelfall die Hauptwirkung erzielt (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; STANGEL & GOLD, 2004). Intravenöse Immunglobuline entfalten bei pathogenetisch ganz unterschiedlichen Krankheiten ihre Wirkung (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001), so dass vermutlich die Bedeutung der Einzelmechanismen bei den verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich ist. Bekannte Wirkmechanismen sind:

Einfluss von IVIg auf die Autoantikörper: IVIg Präparate enthalten eine große Breite an anti-idiotypischen Antikörpern (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; DALAKAS, 2002b; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003). Diese sind in der Lage, direkt an der Antigenbindungsstelle (Fab-Teil) eines anderen Antikörpers zu binden. Sie üben so auf zirkulierende pathogene Autoantikörper und, wie Buchwald (BUCHWALD et al., 2002) gezeigt hat, sogar auf blockierende Antikörper einen neutralisierenden Effekt aus und unterbinden damit die Interaktion mit dem Autoantigen (DALAKAS, 2004). Der neutralisierende Effekt auf blockierende Antikörper könnte die schnelle Wirkung von IVIg in Erkrankungen erklären, die durch einen Leitungsblock charakterisiert sind (BUCHWALD et al., 2002; DALAKAS, 2002a; GOLD et al., 2007). Zusätzlich bewirkt IVIg über eine kompetitive Hemmung des neonatalen Fc-Rezeptors einen beschleunigten Katabolismus von pathogenen Antikörpern (YU & LENNON, 1999; JIN & BALTHASAR, 2005; HUGHES et al., 2006; KAVERI, 2012).

Einfluss auf Modulation von B-Zellen und T-Zellen: Ein möglicher Mechanismus zur Unterdrückung der Antikörper-Synthese ist die Bindung von anti-idiotypischen Antikörpern an die membrangebundenen Oberflächen-Antikörper von autoreaktiven B-Zellen, die als Erkennungsstrukturen für Antigene (Rezeptoren) dienen (DALAKAS, 2002b; EPHREM et al., 2005). Ebenso wird durch IVIg die Produktion von Interleukin (IL) 4 und 6 unterdrückt, die eigentlich von aktivierten T-Helferzellen sezerniert werden und zur B-Zell-Proliferation und B-Zell-Differenzierung benötigt werden (GOLD et al., 2007). Die Unterdrückung der T-Zell-Zytokinproduktion und T-Zellproliferation wird vermutlich zum einen durch einen direkten Effekt von IVIg auf T-Zellen ausgelöst und zum anderen indirekt, durch Hemmung der Differenzierung, Reifung und Funktion von dendritischen Zellen, die für die Antigen-Präsentation wichtig sind. Dadurch kommt es zu einer verminderten Antigen-Präsentierung und damit zu einer Unterdrückung der T-Zell Aktivierung (BAYRY et al., 2003; KNEZEVIC-

MARAMICA & KRUSKALL, 2003; GOLD et al., 2007). Die in IVIg enthaltenen löslichen Moleküle, wie z. B. HLA-, CD4- oder CD8-Moleküle (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001), können ebenfalls zu einer Störung der Interaktion zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen führen. Dagegen wird durch die ebenfalls enthaltenen Antikörper gegen HLA-I-Moleküle und Zelloberflächenmoleküle, wie CD4, CD5 und T-Zell-Rezeptordeterminanten, möglicherweise die T-Zell mediierte Zytotoxizität unterdrückt (DALAKAS, 2002b; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003).

Neutralisation von Superantigenen. In IVIg sind auch neutralisierende Antikörper gegen Epitope von Superantigenen (Toxine) gefunden worden, die die massive Stimulation von T-Zellen und Zytokinausschüttung, bedingt durch die Superantigene, deutlich vermindern können. Krankheiten, die mit Superantigenen assoziiert sind, sind z. B. das Kawasaki-Syndrom und das Toxische Schocksyndrom (DALAKAS, 2002b; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003; STANGEL & GOLD, 2004).

Hemmung des Komplementsystems. Durch Bindung von den Komplement-Komponenten C1, C3b und C4 durch IVIg kommt es zur Neutralisierung von aktiviertem Komplement (STANGEL & GOLD, 2004; GOLD et al., 2007). Durch diese Blockierung des aktivierten Komplements wird die Bildung eines Membranangriffskomplexes behindert (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001). Eine weitere Wirkung von IVIg auf das Komplementsystem ist der beschleunigte Abbau von C3b in die inaktive Form (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; GOLD et al., 2007).

Modulation des Zytokinnetzwerkes und der Adhäsionsmoleküle. Einflüsse auf Zytokine übt IVIg zum einen über Antikörper gegen z. B. IL 1, IL 6 und Tumornekrosefaktor (ABE et al., 1994; MENEZES et al., 1997) und zum anderen durch die Herunterregulierung der Zytokinproduktion aus. Beide Mechanismen haben zur Folge, dass die proinflammatorischen Zytokine den Entzündungsvorgang nicht mehr fördern können (SHIMOZATO et al., 1991). Ebenso kommt es durch die Modulation der Expression von Adhäsionsmolekülen zu einer Hemmung der Migration von z. B. aktivierten T-Zellen (STANGEL & GOLD, 2004; GOLD et al., 2007).

Einfluss von IVIg auf Fc-Rezeptoren (FcR): IVIg kann mit seinem Fc-Teil an FcR

von Phagozyten binden und damit den Rezeptor blockieren. Dadurch kommt es zu einem Funktionsverlust von z. B. Makrophagen. Dies hemmt die Phagozytose, so dass möglicherweise die makrophagenmedierte Demyelinisierung verhindert wird (DALAKAS, 2002b; HUGHES et al., 2006). Es wird vermutet, dass die Unterdrückung der FcR-medierten Thrombozytenzerstörung bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura einer der Hauptwirkmechanismen ist (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; JIN & BALTHASAR, 2005).

Einfluss von IVIg auf die Apoptose. IVIg-Präparate enthalten natürlich vorkommende sowohl agonistische als auch blockierende Fas-(CD95)-Antikörper und können damit vermutlich die Apoptose von B- und T-Zell fördern (PRASAD et al., 1998; KAZATCHKINE & KAVERI, 2001), auf der anderen Seite aber auch die Heilung bei Krankheiten unterstützen, die durch Fas-medierte Gewebeerstörung hervorgerufen werden (z. B. Lyell Syndrom) (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; DALAKAS, 2002b; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003).

Viele dieser immunregulatorischen Aktivitäten werden noch erforscht und es sind bis heute noch immer viele Fragen bezüglich der exakten Wirkungsweise von IVIg offen, jedoch ist man sich mittlerweile ziemlich sicher, dass die therapeutische Funktion der IVIg bei autoimmun bedingten neuromuskulären Erkrankungen auf das Zusammenspiel von verschiedenen Wirkmechanismen zurückzuführen ist (DALAKAS, 2004; GOLD et al., 2007). Die wichtigsten möglichen Wirkungsweisen für die ACP und das GBS sind in der Abbildung 7 zusammengefasst.

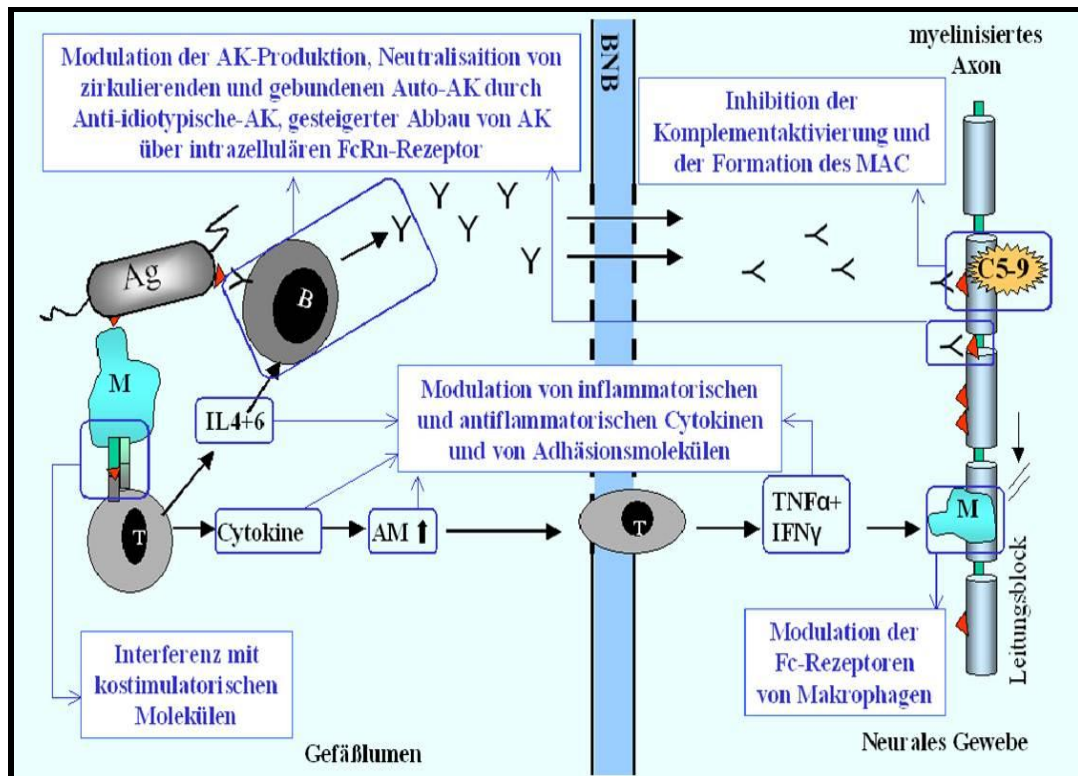


Bild 7: Die wichtigsten Wirkmechanismen der Immunglobuline bei akuter Polyradikuloneuritis; Ag: Antigen, B/T Lymphozyt, IL4+6: Interleukin, BNB: Blut-Nerven-Barriere, TNFα: Tumornekrose-Faktor, IFNγ: Interferon, M: Makrophage, C5-9: Membranangriffskomplex (Komplement), AM: Adhäsionsmoleküle, FcRn: neonataler Fc-Rezeptor; modifiziert nach Dalakas 2004

2.4. Nebenwirkungen

Immunglobuline gelten als ein sicheres Medikament. Signifikante, schwere Nebenwirkungen betreffen weniger als 4 % der Patienten (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; HUG & SCHIFFERLI, 2005). Jedoch kommt es bei ca. 30-40 % der Patienten zu milden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Blutdruckveränderungen. Diese treten meist noch während der Verabreichung der Immunglobuline auf (STANGEL et al., 2003; STANGEL & GOLD, 2004; KATZ et al., 2007). Sie sind selbstlimitierend und können durch passagere Unterbrechung der Infusion oder Verminderung der Infusionsrate positiv beeinflusst werden (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; HUG & SCHIFFERLI, 2005). Ebenfalls häufig und selbstlimitierend sind signifikante, aber klinisch nicht relevante Laborveränderungen wie z. B. eine Neutropenie oder der Anstieg der Leberenzymaktivität (STANGEL et al., 2003). Moderate und seltene

Nebenwirkungen sind die aseptische Meningitis und Hautveränderungen wie Urtikaria, lichenoidale Läsionen, Petechien oder Juckreiz (DALAKAS, 2002b), die zwei bis drei Tage nach Infusion auftreten. Die aseptische Meningitis tritt vor allem bei Patienten auf, die vorberichtlich unter Migräne leiden. Unterstützt mit symptomatischer Schmerztherapie und nichtsteroidalen Antiphlogistika, kommt es zu einer spontanen Heilung (KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003; STANGEL & GOLD, 2004; HUG & SCHIFFERLI, 2005). Der genaue Pathomechanismus für die bisher genannten Nebenwirkungen konnte noch nicht geklärt werden (DALAKAS, 2002b). Sehr selten sind auch schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben, hierunter fallen schwere anaphylaktische Reaktionen, akute Niereninsuffizienz (ANI) und thromboembolische Komplikationen (GOLD et al., 2007; KATZ et al., 2007). In sehr seltenen Fällen kommt es zu anaphylaktoiden Reaktionen bei Patienten mit IgA-Mangel. Etwa 29 % dieser Patienten haben IgA-AK, die dann mit dem in den Präparaten noch in Spuren enthaltenem IgA Komplexe bilden können (GOLD et al., 2007). Bei der ANI kommt es, bedingt durch Saccharose, ein Stabilisator, der IVIg-Präparaten zugesetzt wird, zu einer osmotisch bedingten Tubulusnekrose. Prädisponierende Faktoren sind eine vorbestehende Nierenschädigung, hohes Alter, Diabetes mellitus und Dehydrierung (DALAKAS, 2002b; KATZ et al., 2007). In der Regel handelt es sich um ein reversibles Geschehen. Um dieser Nebenwirkung entgegen zu treten wurde bei der Umstellung einiger Herstellungsverfahren in den letzten Jahren unter anderem auf den Zucker als Stabilisator verzichtet (STANGEL & GOLD, 2011). Die Ursache für thromboembolische Komplikationen wie Apoplexia cerebri, Myokardinfarkt oder Lungenembolie ist in der erhöhten Blutviskosität, die nach IVIg-Gabe auftreten kann, zu suchen. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten, die zu Thrombosen neigen und Patienten mit Hypergammaglobulinämie oder Hypercholesterolämie (DALAKAS, 2002b; GOLD et al., 2007).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in der Tiermedizin ist eine Aussage über die Sicherheit der Anwendung bezüglich Nebenwirkungen nur bedingt möglich. In den bisher veröffentlichten Studien und Fallberichten zu IVIg-Behandlungen bei Hunden und Katzen sind keine nennenswerten Nebenwirkungen aufgetreten (KELLERMAN & BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; BYRNE & GIGER, 2002; GERBER et

al., 2002; NUTTALL & MALHAM, 2004; RAHILLY et al., 2006; TROTMAN et al., 2006; BIANCO et al., 2007). Scott-Moncrieff und Reagan berichten über gesunde Hunde, die IVIg erhalten haben, einer davon zeigte Erbrechen und bei drei Hunden konnte nach der Infusion eine milde Thrombocytopenie ohne erhöhte Blutungsneigung nachgewiesen werden (SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997).

III. PUBLIKATION

Clinical Course of Acute Canine Polyradiculoneuritis Following Treatment with Human Intravenous Immunoglobulin

Erstautor: Katrin Hirschvogel¹

Konrad Jurina, Dr. med. vet., Dipl. ECVN²

Tanja Steinberg, Dr.med. vet., Dipl. ECVN²

Lara Matiasek, Dr. med. vet., Dipl. ECVN, European Specialist in Veterinary Neurology¹

Kaspar Matiasek, Prof, Dr. med. vet, Dr. med. vet. habil³

Elsa Beltran, DVM, Dipl. ECVN, European Specialist in Veterinary Neurology⁴

Andrea Fischer, Prof., Dr. med. vet, Dr. med. vet. habil, Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM, Fachtierärztin Innere Medizin¹

1 Medizinische Kleintierklinik, Service Neurologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstrasse 13, 80539 München, Deutschland

2 Tierärztliche Fachklinik für Kleintiere, Keferloher Strasse 25, 85540 Haar, Deutschland

3 Institut für Tierpathologie, Lehrstuhl für Neuropathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstrasse 13, 80539 München, Deutschland

4 Animal Health Trust, Centre for Small Animal Studies, Department of Neurology and Neurosurgery, Lanwades Park, Kentford, Newmarket, Suffolk, CB8 7UU, United Kingdom

Zur Veröffentlichung im Journal of American Animal Hospital Association

eingereicht; accepted: 21.November 2011

**Published ahead of print with permission from the Journal of the American
Animal Hospital Association (www.jaaha.org)**

1. Abstract

Treatment of dogs with acute canine polyradiculoneuritis (ACP) is restricted to physical rehabilitation and supportive care. In humans with Guillain-Barré syndrome, the counterpart of ACP, randomized trials show that intravenous immunoglobulin (IVIg) speeds recovery. We hypothesized that dogs would tolerate IVIg well and recover faster from ACP than dogs with supportive treatment only.

Sixteen client-owned dogs with ACP were treated with IVIg. Five dogs were identified by a medical record search, 11 dogs were enrolled prospectively. Fourteen client-owned dogs served as a retrospective control group. Diagnosis was confirmed using clinical features, electrodiagnostic, cerebrospinal fluid analyses and muscle/nerve biopsies. The duration of the initial progressive phase, the time from IVIg administration until dogs were ambulatory without assistance and the duration of the complete episode were evaluated and compared with the control group.

Adverse reactions (anaphylaxis, mild hematuria) were observed in two dogs. Dogs treated with IVIg were ambulatory without assistance after a median of 27.5 days (range 15-127 days) from onset of clinical signs. The control group was ambulatory without assistance at a median of 75.5 days (range 5-220 days).

Even though this result is not statistically significant, there is a clear trend toward faster recovery in dogs treated with IVIg.

2. Introduction

Acute canine polyradiculoneuritis (ACP) is an acquired peripheral neuropathy primarily involving the ventral nerve roots and is characterized by the rapid development of non-ambulatory lower motor neuron (LMN) tetraparesis or tetraplegia. Dogs are often unable to lift their head and cannot vocalize, and some react hyperesthetically to touch on the distal limbs. In severe cases, the respiratory muscles may be affected as well. Cranial nerves other than facial nerve, tail wag and bladder and bowel function are usually not impaired.¹⁻³ However, trigeminal neuropathy and Horner's syndrome were the prominent clinical features in one dog with polyradiculoneuritis and ganglionitis.⁴ Acute canine polyradiculoneuritis is also commonly called Coonhound paralysis because it is believed to be caused by an immune-mediated reaction to an antigen present in the saliva of a raccoon, but a raccoon bite is not a requirement for this diagnosis.¹

Guillain-Barré syndrome (GBS) is considered the human counterpart of ACP.^{1,5,6} Though the exact pathogenesis remains unknown, some authors have postulated that this syndrome may be caused by an autoimmune response against peripheral nerve antigens that is triggered by exposure to bacteria, such as *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, and viruses, such as cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, as a kind of molecular mimicry.^{1,5,7,8}

Dogs will often recover within 3–5 weeks with only physical rehabilitation and supportive care. However, prolonged courses up to 3 months, incomplete recovery and lack of improvement have been observed; thus, some animals may not improve within the period that supportive care is tenable for the owners.^{1,2,5,9,10}

In humans with GBS, treatment with either plasmapheresis (PE) or high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) has been evaluated in controlled clinical trials.¹¹⁻¹⁴ Treated patients had a significantly more rapid motor recovery, a shortened time to recover walking without aid and less frequently required artificial ventilation than untreated patients.¹⁵ Because IVIg is much simpler to administer and less likely to cause complications than PE, it has been adopted as the favored treatment in humans.^{11,15,16} However, its mechanisms of action have not yet been completely elucidated.¹⁷

In veterinary medicine, IVIg is considered effective for the treatment of autoimmune haemolytic anemia (AIHA) and, more recently, has been used for

immune-mediated thrombocytopenia, severe adverse cutaneous drug reactions, Stevens-Johnson syndrome and pemphigus foliaceus.¹⁸⁻²⁴ The purpose of this clinical pilot study was to describe the clinical course of ACP following treatment with IVIg and compare this treatment with dogs with ACP that were treated with supportive care only (control group).

3. Materials and Methods

Sixteen client-owned dogs diagnosed with polyradiculoneuritis and treated with IVIg were included. Five dogs were identified retrospectively through a medical record search (2000-2004). Eleven dogs were included prospectively in the ongoing study (2005-2010). Informed consent was obtained from all the owners. A control group of 14 client-owned dogs with ACP that did not receive IVIg was identified retrospectively through a medical record research (2000-2010). The inclusion criteria for both groups were rapid development of non-ambulatory LMN tetraparesis or tetraplegia within 2 weeks of onset, no historical evidence of possible exposure to botulinum neurotoxin, hematology, biochemistry including creatine kinase and at least six months of follow-up. When available, serology for *Toxoplasma gondii* IgM/IgG and *Neospora caninum* IgG, serum total thyroxine (T4), thyroid-stimulating hormone (TSH), electrodiagnostic examination, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and muscle/nerve biopsy were included to exclude other causes of pelvic limb weakness on initial presentation.

Information retrieved from the medical records was verified and completed during phone conversations with clients and veterinarians. The dogs' disabilities were evaluated before and after IVIg treatment using a modified, simple 6-point scale based on the functional GBS-grading scale used for people:^{25,26} 6, normal strength; 5, minor symptoms or signs of neuropathy but capable of running (weakness); 4, ambulatory without assistance > 5 steps but incapable of running; 3, ambulatory with assistance; 2, non-ambulatory tetraparesis; 1, tetraplegia; and 0, ventilatory support.

Cerebrospinal fluid was collected by cisternal puncture and processed 80 routinely for total nucleated cell count (RR <3/ μ l), erythrocyte count, protein concentration

(RR <0.32 g/l) and cytopsin differential cell count.

Muscle and nerve biopsies were obtained from the peroneal or tibial nerve, gastrocnemius muscle and cranial tibial muscle; placed on saline-soaked gaze; and immediately submitted to a specialized veterinary neuromuscular laboratory on campus (Institute of Veterinary Pathology/Neuropathology, Ludwig-Maximilians-University Munich) or mailed with cold packs via overnight mail (Institute for Neuropathology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf). An additional inclusion criterion for the treatment group was a complete electrodiagnostic examination^a. Dogs were anesthetized with diazepam^b, propofol^c and isoflurane^d. Electromyography (EMG) was performed with a concentric needle electrode^e (37 mm, 0.46 mm diameter; 0.07 mm² recording area). Routinely, all proximal and distal limb muscles, the tail and paraspinal muscles and the facial and masticatory muscles of one side of the body were explored, and specific attention was paid to persistent spontaneous electric activity (SPA). Nerve stimulation studies focused on the investigation of the tibial nerve in all but three dogs. Following proximal (trochanter) and distal (hock) tibial nerve stimulation with monopolar Teflon-coated needle electrodes, compound muscle action potentials (CMAPs) were recorded from the plantar interossei mm. utilizing surface recording electrodes (active (-): alligator clamp over the distal aspect of the interossei mm; reference (+): platinum needle plantar to the 4th digit). Distal latency and amplitude of the CMAPs were measured. Motor nerve conduction velocity (MNCV) was calculated for the trochanter–hock segment of the tibial nerve. F-waves were measured with the same electrode set-up but with the cathode positioned proximal to the anode, and F-waves were recorded from the plantar interossei mm. Pelvic limb length was measured from the greater trochanter of the femur to the tip of the 4th digit. Minimum F-wave latencies were measured, and the F-ratio was calculated. Reference ranges for all measurements were derived from 22 healthy Beagle and Labrador dogs examined using the same technique. Distal CMAP latencies were evaluated with a regression equation (Table 2).²⁷

During the retrospective phase of the study, dogs were treated with human IVIg^f in dosages chosen according to published protocols in veterinary medicine (0.5 g/kg).¹⁹ A set protocol aiming at higher dosages, as recommended for people with GBS, was followed in the prospective phase (1.5 g/kg, split into aliquots of 0.5 g/kg and given on 3 consecutive days).^{7,8} Initially, small volumes were infused,

and the dogs were carefully monitored for any side effects. Clinical observation included mental status, body temperature, capillary refill time, pulse quality and heart and respiratory rate. These parameters were monitored every 5 minutes in the first hour and thereafter every 30 minutes. Subsequently, the immunoglobulins were infused over 6 hours. The primary outcome was the duration (days) from IVIg administration to ambulation without assistance > 5 steps (grade 4). Furthermore, the duration of the initial progressive phase (days from onset to nadir of weakness), the time (days) from onset to first IVIg infusion, the duration of the complete episode (onset to ambulatory without assistance) and the long-term follow-up were recorded. Correlations between dose of IVIg and duration from IVIg administration to ambulation without assistance (recovery time) and between recovery time and weight were calculated (SPSS v. 17).

Age, weight, duration of the initial progressive phase and duration of the complete episode (onset to ambulation without assistance) were compared between the IVIg-treated and control groups by the Mann-Whitney U test (SPSS v. 17). The level of significance was set at $p < 0.05$ for all calculations. Data were analyzed descriptively and are displayed graphically.

4. Results

A precipitating cause was not identified, and there was no historical evidence of possible exposure to botulinum toxin in any of the 30 dogs. Except of one dog (dog 6) the complete laboratory evaluation and the T4 ($n = 17$) and TSH ($n = 13$) levels were unremarkable, as was serology for *T. gondii* ($n = 19$) and *N. caninum* ($n = 24$) and MRI ($n = 12$) or CT ($n = 1$) spinal images. Cerebrospinal fluid analysis ($n = 24$) did not reveal pleocytosis in any of the dogs. Cerebrospinal fluid protein concentrations were normal in 19 dogs (range, 0.11–0.32 g/l; median 0.18 g/l) and marginally elevated in five dogs (range 0.34–0.45 g/l, median 0.39 g/l). Muscle biopsies were performed in 17 dogs and revealed variable amounts of neurogenic muscle atrophy. Peripheral nerve biopsies did not demonstrate pathologic alterations in most dogs (13 of 17). Four dogs showed a reduction in myelinated fiber count, several thin myelinated fibers and slightly increased inflammatory cell infiltrations in the nerve biopsy specimens.

IVIg treatment group (n = 16):

IVIg was administered to 16 dogs diagnosed with ACP. Clinical signs at the nadir and signalment are listed in detail in Table 1. Two dogs had a similar episode of LMN tetraparesis 1 and 4 months prior to the examined episode, from which they had recovered completely (dogs 3 and 4). In dog 6, which had been diagnosed with AIHA two years earlier, the laboratory evaluation was unremarkable except for mild anemia (hematocrit 30%, RR: 35-58%). ACTH stimulation test was abnormal in one dog (dog 16).

Electromyography was performed between days 6 and 47 (median 11 days). All 16 dogs showed widespread SPA in the truncal, proximal and distal limb muscles and small CMAP amplitudes following distal and proximal peripheral nerve stimulation. Polyphasic CMAPs indicative of temporal dispersion were recorded from seven dogs after distal tibial nerve stimulation (dogs 3, 8, 4, 8, 10, 11, 14 and 16). Motor nerve conduction velocity was normal or mildly to moderately decreased. F-waves were measured in 14 dogs. They were detected and recordable in six dogs and absent in the others. In five of the six dogs with recordable F-waves, the F-waves were delayed, and the F-ratio was variable. Compound muscle action potential latencies following distal tibial nerve stimulation were prolonged in all but two dogs when referring to a regression equation²⁷ (Table 2).

All but two dogs (dogs 12 and 15) were treated with IVIg within 3–24 days (median 11.5 days) of the first evidence of weakness noted by the owner. At the time of IVIg treatment, these 14 dogs had been non-ambulatory for 1–23 days (median 6 days), and there had been no evidence of motor function recovery. Dogs 12 and 15 had been non-ambulatory for 39 and 45 days, respectively. Prednisolone^g 160 had been given to all but four dogs (dogs 2, 14, 15 and 16) by the primary veterinarian prior to IVIg, but no improvements had been observed. Because prednisolone was administered by the primary veterinarian, the exact dose for each dog was not known. Glucocorticoid treatments were continued throughout the course of the disease in three dogs (dogs 3, 6 and 8), which were identified retrospectively; dog 6 was also treated with azathioprine^h because of a history of AIHA, which was in remission.

Pronounced improvement was noted in 10 dogs treated with IVIg (62.5%, dogs 1, 3, 5, 6, 9–12, 14 and 15), which were ambulatory without assistance within 13

days after IVIg (range 3–13 days; median 8 days) (Figure 1). In these dogs, the complete episode (onset to ambulation without assistance) lasted 15–58 days (median 21.5 days). Less improvement of motor function was noted in six other dogs (dogs 2, 4, 7, 8, 13 and 16), which showed increased voluntary movements that were most notable 1–3 days following IVIg infusion, but these dogs did not regain the ability to ambulate without assistance within 2 weeks (Figure 2). In these six dogs, the median time to ambulation without support after IVIg was 65.5 days (range 19–120 days), and the complete episode (onset to ambulation without assistance) lasted between 29 and 127 days (median 81.5). Dogs 7, 13 and 16 regained the ability to ambulate without assistance 3, 4 and 1.5 months later, respectively. A second IVIg infusion was given to dogs two and four when they were still non-ambulatory after 3 and 2 weeks, respectively. Following the second IVIg treatment, both dogs were ambulatory without assistance within 5–10 days thereafter. In dog 8 IVIg had to be discontinued after 0.3 g/kg had been infused because of adverse reactions. Considering all dogs, dogs 7 and 8 had received the lowest IVIg doses (0.5 g/kg and 0.3 g/kg, respectively). They took 90 and 120 days, respectively, to ambulate without assistance following IVIg administration. There was a significant association between IVIg dose and the recovery time (-0.577 ; $p = 0.019$) but not between weight and recovery time.

Observed adverse effects attributed to IVIg infusion were raised body temperature, tachycardia and hyperventilation in one dog (dog 8) and mild microscopic hematuria in another dog (dog 4). Three dogs (dogs 2–4) had multiple episodes of tetraparesis; with respect to the IVIg treatment, dog four had one prior, dog two had one following, and dog three had one prior and two following the treatment. The interval between paretic episodes ranged between 24 days to 1 year (median 60 days). The onset to nadir was 9 days or less for each episode. Dogs three and four recovered from their first episode with just supportive care and physical rehabilitation, but when LMN tetraparesis recurred 1–4 months later, they were treated with IVIg because of impending euthanasia. Dog 3 had two mild relapses after 12 and 14 months, during which he was still ambulatory but displayed weakness of all limbs, was unable to jump and had decreased withdrawal reflexes in all limbs. Each time treatment with IVIg was repeated, the dog recovered completely in 8–10 days (after onset). During the last episode, this dog was treated with 2 g/kg IVIg.

All dogs but one (dog 12) recovered completely and have been healthy since then (range 2 months – 7.5 years). Dog 12 died one year later because of a cardiac tamponade caused by a hemangiosarcoma in the right atrial appendage (confirmed at necropsy).

Control group (n = 14):

Fourteen client-owned dogs diagnosed with ACP were treated with nursing care and physiotherapy only. Age, weight, and duration of the initial progressive phase did not differ between dogs with IVIg treatment and controls (Table 3; $p = 0.08$, 0.87 and 0.45 , respectively). Due to the retrospective acquisition of this group, no standardized electrodiagnostic protocol was followed in these patients. Electrodiagnostic was performed in nine of the 14 dogs between days 1 and 14 (median 5). All dogs that were studied electrodiagnostically at least 2 days after disease onset had similar electrodiagnostic findings to the treatment group with widespread SPA and normal or mildly decreased MNCV. Eleven dogs recovered completely, while one was ambulatory but still with signs of weakness 8 months after the initial presentation. The two other dogs died; one died on day 4 due to respiratory arrest, and the other one was euthanatized because of lack of improvement after 54 days. Duration of the complete episode from onset to ambulation without assistance ranged from 5 to 220 days (median 75.5 days). There is a trend toward faster recovery in dogs with ACP treated with IVIg compared with the recovery of the retrospective controls without IVIg treatment (range 15 to 127 days; median 27.5 days), but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.32$). Dogs that died were not included in this analysis. Inclusion of dogs that died had no effect on the comparison between groups.

5. Discussion

Based on the success of IVIg therapy in humans with GBS, 16 dogs with ACP were treated with IVIg to determine the safety and describe the clinical course of dogs with ACP following treatment with IVIg. At the time of IVIg treatment, all 16 dogs had been non-ambulatory for 1–45 days (median: 6.5 days), and no improvement of motor function had been noted. Following IVIg treatment, 62.5%

of the treated dogs rapidly regained their ability to walk (Figure 1), while subtle improvements of motor function were demonstrated in the others (Figure 2). Notably, two dogs rapidly regained the ability to walk following IVIg infusion after a prolonged non-ambulatory period.

However, even with the inclusion of a retrospective control group, this study should only be considered a clinical pilot study. The duration of the complete episodes was longer in dogs that were not treated with IVIg (median 75.5 days) than in dogs treated with IVIg (median 27.5 days). Because ACP is a self-limiting disease and because the study was not designed as a prospective, controlled and blinded investigation, we cannot definitively say whether the course of these 16 dogs would have been the natural course of their disease. In dogs with ACP, recovery of motor function may begin as early as one week after nadir of weakness, and the majority of dogs will regain function over a period of a few weeks to several months.^{1,9}

Although ACP is one of the most commonly recognized canine peripheral neuropathies of dogs, it is a rare disease, and there is a lack of description of the clinical course in the recent literature.¹ Retrospective investigations have described in good detail the course of ACP or Coonhound paralysis in a total of 32 dogs, of which 15 survived and 17 died.^{2,5,6,10} In four of the 17 non-surviving dogs described in the literature, death was attributed to pneumonia or respiratory failure, and the others were euthanized at the owner's request because of poor recovery of function.^{2,5,6,10} Similarly, two dogs of the control group died or were euthanized and in our treatment group; owners were considering euthanasia because of the relapsing course (dogs 2–4), the lack of improvement of motor function over prolonged periods of time (dogs 12 and 15) or they could not manage a non-ambulatory tetraparetic dog > 30 kg (dogs 1 and 14). In people with GBS, which in many aspects mirrors ACP, PE and IVIg therapy appear to be successful treatment modalities. This special treatment both prevents complications and hastens recovery by its immunomodulatory effects, leading to a reduction in mortality to 5%.^{8,13,28} Reported recovery times (initiation of therapy to walking without aid) were 51, 55 or 65 days (median) with IVIG treatment, and 85 or 111 days (median) with supportive care in adults in various studies. A placebo-controlled trial demonstrated hastened recovery with IVIg treatment (median 15 days) compared with supportive care (median 24.5 days) in

children.^{11,29,30}

In this study, ACP, similar to GBS in humans, was predominantly a clinical diagnosis, but electrophysiological tests, CSF analysis and muscle and nerve biopsies were used to confirm the diagnosis and exclude other causes of acute LMN tetraparesis.^{8,31} Consistent electrodiagnostic findings were rapidly evolving widespread SPA, decreased CMAP amplitudes with or without temporal dispersion and delayed or absent F-waves, which, in combination with the acute progressive clinical course, strongly suggested a diagnosis of polyradiculoneuritis.³ Similarly, small amplitude CMAPs and widespread SPA have been previously described in cases of ACP and in people with the axonal form of GBS.^{3,32} Small amplitude CMAPs may also be a feature of botulism, but intensive questioning failed to reveal any possible source of botulism in any of the dogs, and neither temporal dispersion nor severe widespread SPA is typically found in botulism. In some dogs, failure to observe F-waves may have been secondary to the already decreased CMAP amplitude.

Cerebrospinal fluid analysis was performed to exclude inflammatory CNS diseases such as poliomyelitis. This analysis typically reveals increased protein without an increase in white blood cells (albuminocytologic dissociation) in dogs and humans.^{1,6,8,28,33} Only five dogs showed increased CSF protein, but all CSF samples were taken by cisternal puncture, and protein elevation may be more evident in the lumbar CSF than in cisternal CSF of dogs with ACP.^{1,6} Because blood contamination occurs more frequently during lumbar puncture, cisternal puncture was preferred because of the necessity to exclude infectious or immune-mediated myelitis.

Diagnostic criteria for GBS in people include features required for diagnosis (progressive motor weakness of more than one limb and areflexia) and features that are strongly supportive of the diagnosis (progression for less than 4 weeks, symmetry of symptoms, albuminocytologic dissociation),^{28,31} but a diagnosis does not require nerve biopsies because nerves are usually biopsied distally, where inflammatory cell infiltrates are not commonly found.^{1,6,10,33} Consequently, muscle and nerve biopsies may only be necessary to rule out other underlying causes with similar clinical presentation, such as acute inflammatory myopathy or necrotizing myopathy, and to investigate pathogenetic factors.⁷ As expected in ACP, our biopsy results demonstrated mostly normal peripheral nerves and

variable neurogenic muscle atrophy.

There is no specific proven effective treatment for ACP, and most clinical studies mention the lack of efficacy of corticosteroids in dogs with ACP.^{1,33} Thus, the treatment of ACP is currently limited to supportive care and physical therapy. Our observation confirmed this. Neither the dogs pre-treated with steroids nor the two dogs in which glucocorticoids were continued throughout the course of the disease showed any improvement in motor function prior to IVIg. Similarly, controlled clinical trials in people show that steroids are not effective for the treatment of GBS.^{7,8,15,16,28} Furthermore, treatment with oral corticosteroids for two or more weeks may even slow the recovery from GBS.^{26,34} The lack of response to corticosteroids is poorly explained in the literature. Corticosteroids may have harmful effects on denervated muscle or inhibit macrophage repair processes.^{7,8,26}

The median IVIg dose used in these dogs (1.3 g/kg) was only marginally lower than the GBS IVIg regimen recommended in people (2 g/kg split into aliquots of 0.4 g/kg given on 5 consecutive days). The exact dose of IVIg for GBS treatment has not been determined.^{7,8,14,35} However, one study involving human patients compared 3 versus 6 days of IVIg 0.4 g/kg, with a beneficial trend observed in favor of the larger dose.³⁶ Another study in human patients showed that infusion with a standard regime (2 g/kg) in GBS patients resulted in considerable variability in the increase of serum IgG levels (Δ IgG) between patients, which is related to clinical outcome. In this study, a low Δ IgG was significantly associated with poor outcome.³⁷ In the present study, recovery time following IVIg treatment was inversely associated with the dose of IVIg ($p < 0.05$). The lowest doses were administered to dogs 7 and 8 (0.5 g/kg and 0.3 g/kg, respectively), and only subtle improvements of motor function were noted. The time needed to regain the ability to walk without support after IVIg infusion was very long in these two dogs (90 and 120 days) compared with the others (mean 11 days). Thus, we cannot exclude a possible dose response effect of IVIg.

Except for dogs 12 and 15, IVIg infusion was initiated within the first 3 weeks after the onset of weakness when the dogs were still non-ambulatory without any evidence of improvement. Although there are no studies regarding the benefit of early IVIg administration in people, early treatment is recommended when PE is used as a treatment for GBS.^{7,16,28,38} However, steady improvement of motor

function was also observed in dogs 12 and 15 on the second day following IVIg infusion; these dogs had been non-ambulatory for 5.5 and 6.5 weeks, respectively, so these benefits could have been part of the natural course of the disease.

In GBS patients who are treated with IVIg, severe adverse reactions, such as acute renal failure, aseptic meningitis, skin reactions and anaphylaxis, occur in less than 4% of GBS patients.³⁹ However, 30–40% of the GBS patients suffer from mild and transient adverse effects, including headache, nausea, fever and fatigue. These effects usually disappear when infusion is resumed at a slower rate.^{11,14,17,35,39} In our study, adverse effects were noted during (dog 8) and after (dog 4) IVIg infusion in two dogs. Because IVIg therapy can increase the risk of thromboembolism, the development of renal microthrombi is one theory to explain how IVIg may have caused the observed hematuria in dog 4.^{40,41} The adverse reaction in dog 8 was so profound, in fact, that treatment with IVIg was discontinued. In other reports of IVIg use in dogs, no relevant adverse effects were observed.^{18-24,40} Because there is some concern that dogs may develop antibodies to human immunoglobulin, which could precipitate a severe hypersensitivity reaction, the administration of multiple doses of IVIg is not recommended.^{19,21,22,24} Despite this concern, two dogs in our study (dog 2, 4), and a few dogs with AIHA in other studies, were treated a second time, and one dog with pemphigus foliaceus was given seven IVIg cycles in yet another study, all with no apparent adverse effects.^{20,21,40} Nevertheless, the safety of administering multiple IVIg doses needs to be more thoroughly examined.

Recurrent ACP is a rare condition, and there are only a few reports of dogs with multiple episodes of otherwise typical ACP.^{2,5} Dogs two, three and four had two or more episodes of ACP, and the clinical features of the individual episodes were similar to acute monophasic illness. Acute onset of symptoms, complete recovery, normal MNCV, lack of inflammation on peripheral nerve biopsies and lack of an apparent response to glucocorticoids were used to distinguish this acute form of polyradiculoneuritis from chronic idiopathic demyelinating polyneuropathy (CIDP), which often has a relapsing course and is generally corticosteroidresponsive.⁴² In humans, medicine relapses and worsening after initial improvement (treatment related fluctuation) have been described in up to 16% of GBS patients. These relapses may be induced by insufficient dosage or duration of IVIg therapy. Conversely, up to 16% of human patients with CIDP

may present acutely (i.e., A-CIDP). It is difficult to distinguish these two forms. The diagnosis can only be confirmed with certainty at follow-up. In humans, A-CIDP should be suspected when three or more episodes of deterioration occur or progression takes place after nine weeks from onset of disease.^{7,43,44} Based on this definition, at least dog 3 (classified as ACP) may instead have had a CIDP with acute presentation. As previously mentioned, there is some concern that IVIg treatment affects the immune system, and treated dogs may develop antibodies to human immunoglobulins. Because there is strong suspicion that immune stimulation plays an important role in the pathogenesis of ACP, this may be an alternative explanation for the recurrence of ACP in our dogs. However, two of the three dogs with multiple episodes of paresis developed their first relapse before being treated with IVIg. In addition, there is no current evidence in other reports of IVIg use in dogs and human patients that IVIg treatment results in ACP/GBS or a relapse of these diseases. Therefore, a causal association between IVIg treatment and relapse seems unlikely.

6. Conclusion

The limitations of this study were the comparison with a retrospective control group and the small number of dogs included. A medical treatment that could alter the clinical course would be valuable for dogs for which euthanasia is considered due to a lack of improvement within the period of supportive care that is tenable for the owner. Further prospective placebo-controlled blinded investigations are warranted to prove and more closely describe the possible beneficial effect, should one exist, of IVIg in ACP.

7. Acknowledgments

We thank the owners, and referring veterinarians, especially Dr. Florian König who contributed to our study. Special thanks to the Animal Health Trust, Newmarket, UK (Neurology/Neurosurgery Unit) who assisted with case recruitment and workup for the control group. And we thank Dr. Velia Hülsmeier and Dr. Carola Sauter-Louis for her critical appraisal of the statistical analysis.

8. Figures and Tables

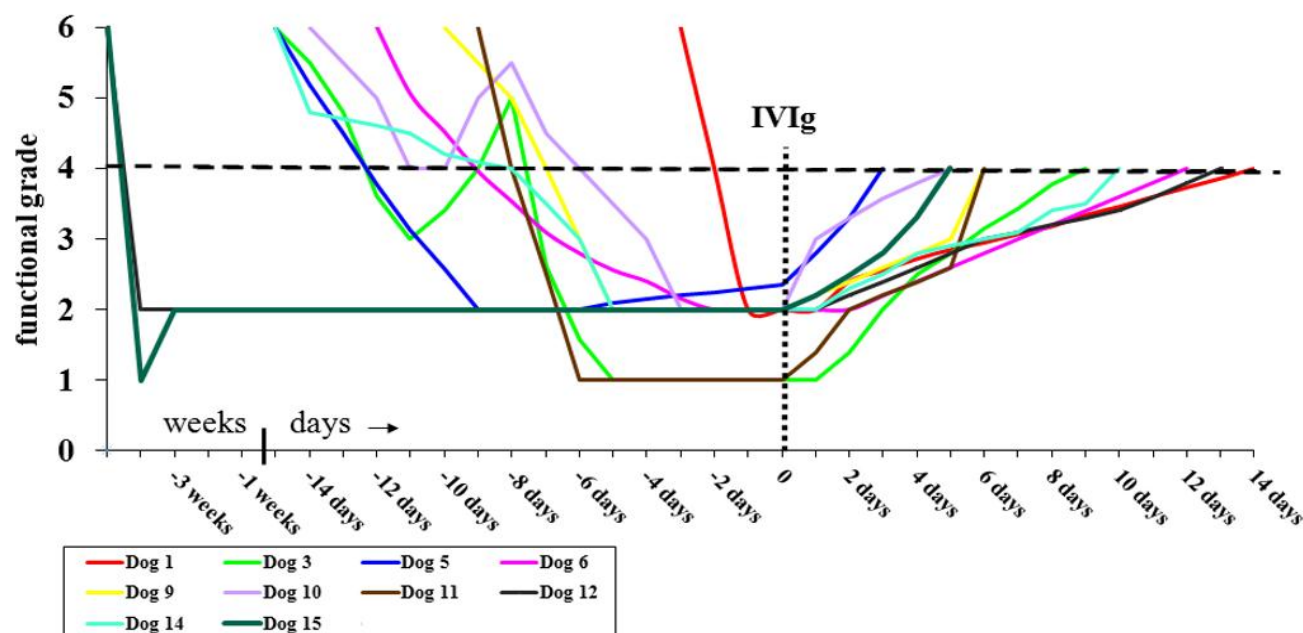


Figure 1: Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human intravenous immunoglobulin (IVIg) in group I: ambulatory without assistance within two weeks after IVIg

Functional grades: 6, normal strength; 5, minor symptoms or signs of neuropathy but capable of running (weakness); 4, ambulatory without assistance > 5 steps but incapable of running; 3, ambulatory with assistance; 2, non-ambulatory tetraparesis; 1, tetraplegia; and 0, ventilator support. The horizontal dashed line represents when the dogs regain grade 4 (after IVIg administration), and the vertical dotted line represents the start of IVIg treatment

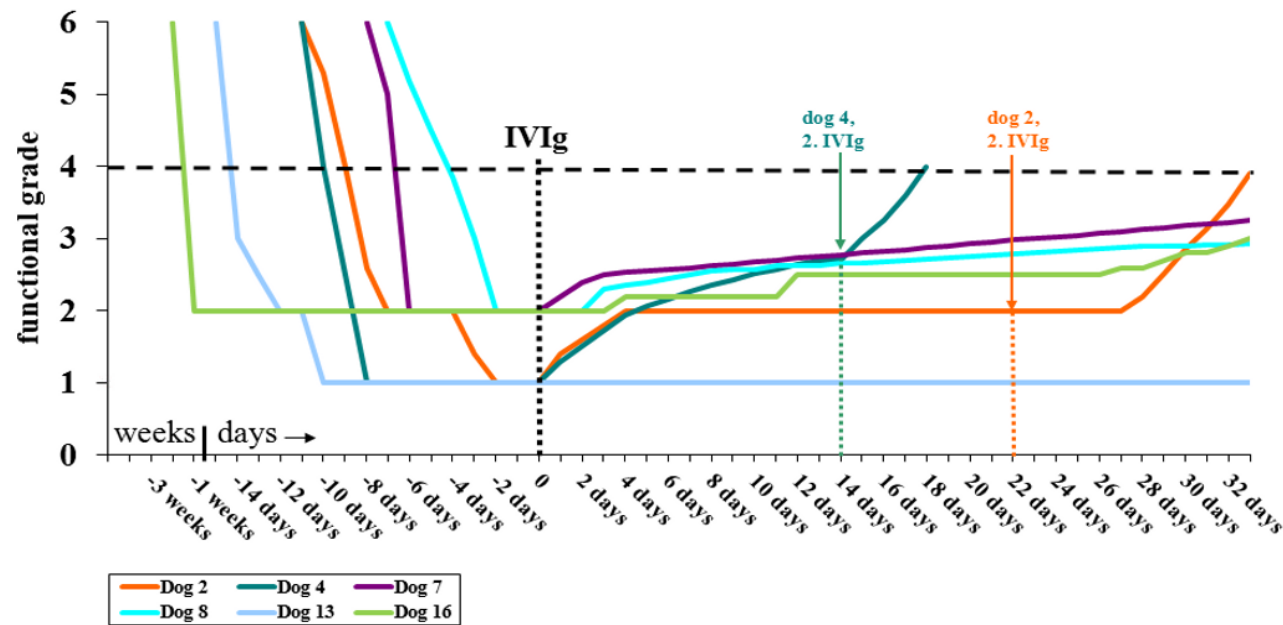


Figure 2: Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human intravenous immunoglobulin (IVIg) in group II: not ambulatory without assistance within two weeks after IVIg

Functional grades: 6, normal strength; 5, minor symptoms or signs of neuropathy but capable of running (weakness); 4, ambulatory without assistance > 5 steps but incapable of running; 3, ambulatory with assistance; 2, non-ambulatory tetraparesis; 1, tetraplegia; and 0, ventilator support. The horizontal dashed line represents when the dogs regain grade 4 (after IVIg administration); the vertical dotted line represents the start of IVIg treatment, and the vertical colored dotted lines represent a second IVIg administration (dogs 2 and 4).

Table 1: Clinical features of 16 dogs with acute canine polyradiculoneuritis treated with human intravenous immunoglobulin (IVIg)

case no.	Breed (age, sex)	weight (kg)	clinical signs at nadir	initial progressive phase (d)	onset to first IVIg infusion (d)	IVIg to ambulatory without assistance (d)	total IVIg dose (g/kg)	duration of complete episode* (d)
1	G. Retriever (6 y, F)	53	non-ambulatory tetraparesis, hyperesthesia	2	3	13	1.5	16
2†	CKCS (2 y, F)	4.5	tetraplegia, hyperesthesia, inability to lift head	4	11	32	1	43
3†	Mix (2 y, F)	6	tetraplegia, hyperesthesia, dysphonia	10	15	10	1	25
4†	Mix (6 y, M)	17.8	tetraplegia, hyperesthesia	3	10	19	1	29
5	Hovawart (0.8 y, M)	25	non-ambulatory tetraparesis	6	15	3	1	18
6	Tibet-Terrier (5 y, F)	10	non-ambulatory tetraparesis	10	12	12	1.25	24
7	Munsterlander (3 y, F)	20	non-ambulatory tetraparesis, hyperesthesia, respiratory compromise	2	8	90	0.5	98
8	Dachshund (6 y, F)	10	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia	5	7	120	0.3	127
9	JRT (3.5 y, F)	7.2	non-ambulatory tetraparesis, inability to lift head, respiratory compromise, dysphonia	5	10	6	1.5	16
10	Mix (5 y, M)	27	non-ambulatory tetraparesis, hyperesthesia, inability to lift head	11	14	5	1.5	19
11	Labrador (2 y, F)	27.5	tetraplegia, hyperesthesia, inability to lift head, respiratory compromise	3	9	6	1.5	15
12	EMD (6.5 y, F)	21.7	non-ambulatory tetraparesis, inability to lift head	6	45	13	1.5	58
13	Pekingese (11 y, F)	3.7	tetraplegia, inability to lift head, dysphonia	6	15	112	1.5	127
14	Labrador (8.5 y, M)	32	non-ambulatory tetraparesis	7	16	10	1.3	26
15	Mix (1 y, F)	17	non-ambulatory tetraparesis, respiratory compromise, dysphonia	2	47	5	1.5	52
16	WHWT (12 y, F)	9	tetraplegia, hyperesthesia	1	24	41	1.3	65
Range	0.8-12 y	3.7-53	—	1-11	3-47	3-120	0.3-1.5	15-127
Median	5 y	17.4	—	5	13	12.5	1.3	27.5

* From onset to ambulatory without assistance ≥ 5 steps (grade 4), † For dogs with multiple episodes, only the episodes in which dogs were non-ambulatory and treated with IVIg are specified. WHWT, West Highland White Terrier; EMD, Entlebucher Mountain Dog; JRT, Jack Russell Terrier; CKCS, Cavalier King Charles Spaniel; G. Retriever, Golden Retriever

Table 2: Electrodiagnostic features focusing on the tibial nerve in 16 dogs with acute canine polyradiculoneuritis treated with human intravenous immunoglobulin (IVIg)

dog	days after onset	EMG (SPA)	MNCV (m/s)	distal CMAP latency (ms)		CMAP amplitude (mV)		F-Wave latency (ms)		F-ratio
				measured	calculated*	distal	Proximal	measured	calculated**	
1	6	2-3+	NR	NR	—	NR	NR	NR	—	—
1 ^u	6		61	3.5	<3.85	0.8↓	0.6↓	18.4	< 22.46	2.4
2†	11	2-3+	64	2.8↑	<2.01	1.7↓	1.3↓	—	—	—
3†	12	3-4+	75	3.5↑	<2.16	1.1↓	0.5↓	17.2↑	<14.41	2.6
4†	11	3+	56↓	6.3↑	<3.36	<0.1↓	<0.1↓	NR	—	—
5	14	3+	51↓	6.1↑	<5.01	0.3↓	0.1↓	30.2↑	<27.67	1.2↓
6	11	2-3+	78	—	—	0.1↓	0.1↓	—	—	—
7	7	2+	51↓	3.7↑	<3.66	0↓	0.1↓	29.9↑	<22.25	3.1↑
8	7	3-4+	54↓	3.5↑	<2.46	0.1↓	0.1↓	NR	—	—
9	7	1+	62	—	—	—	—	—	—	—
9	10	3-4+	69	2.9↑	<2.61	1.3↓	0.8↓	NR	—	—
10	13	3+	61	7.2↑	<5.01	0.6↓	0.4↓	NR	—	—
11	5	0-1+	—	—	—	—	—	—	—	—
11	9	3-4+	58↓	4.5↑	<3.81	0.3↓	0.4↓	NR	—	—
12 ^r	43	3-4+	75	1.8↑	<1.2	9.4	9.5	NR	—	—
12 ^p	43		69	1.1	<1.5	2.1↓	1.6↓	NR	—	—
13	16	3-4+	NR	NR	—	NR	NR	NR	—	—
14	16	3-4+	46↓	5.8↑	<4.86	0.7↓	0.5↓	30.2↑	<25.72	1.7
15	18	2-3+	—	—	—	—	—	—	—	—
15	47	3-4+	57↓	4.2↑	<3.9	0.3↓	0.4↓	NR	—	—
16	7	4+	60↓	2.6↑	<2.46	0.7↓	0.8↓	15.7↑	<13.24	2.3
median	11	—	61	—	—	0.65	0.45	—	—	2.4
RR	—	—	r: >64.1 p: >69.1 u: >56.9 t: >60.8	—	—	r: >2.0 p: >5.0 u: >5.3 t: >3.2	r: >4.5 p: >5.7 u: >4.8 t: >2.5	—	—	u: 2.3-3.7 t: 1.4-2.6

^uN. ulnaris, ^r N. radialis, ^p N. peroneus, ^t N. tibialis; EMG, electromyography; CMAP, compound muscle action potential; MNCV, motor nerve conduction velocity; SPA, spontaneous electric activity (0, none ; 1+, rare ; 2+, moderate, unsustained ; 3+, moderate, sustained; 4+, profuse, filling the whole screen); NR, unable to record; RR, reference range; ↓, below RR; ↑, above RR ; –, not done. † In dogs with multiple episodes, only the episodes in which dogs were non-ambulatory and treated with IVIg were included.

* expected distal CMAP latency for the tibialis is $< 0.03 \times \text{distance (mm)} - 0.09$ and for the ulnaris is $< 0.02 \times \text{distance (mm)} + 0.75$ ²⁶, distance (mm), between negative stimulating electrode and negative recording electrode.

** expected minimum F-wave latency for the tibialis is $< 0.39 \times \text{distance (cm)} + 3.49$ and for the ulnaris is $< 0.38 \times \text{distance (cm)} + 1.94$ ²⁶, distance (cm), pelvic limb length from the greater trochanter of the femur to the tip of the 4th digit, thoracic limb length from the cranial end of the scapula to the tip of the 4th digit

Table 3: Clinical features control group of 14 dogs with acute canine polyradiculoneuritis

case No.	breed (age, sex)	weight (kg)	clinical signs at nadir	initial progressive phase (d)	duration of complete episode* (d)	specifics
c1	Fox Terrier (6 y, M)	14.3	ventilatory support	4	4	died after 4 days (respiratory failure)
c2	Great Dane (9 y, F)	73	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia, inability to lift head	2	220	residual signs of weakness
c3	Mix (9 y, F)	14.5	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia, inability to wag tail	4	93	–
c4	Cocker Sp. (7 y, M)	18.5	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia, hyperesthesia	8	109	–
c5	JRT (9 y, F)	7.2	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia	6	81	–
c6	SBT (2 y, F)	16	non-ambulatory tetraparesis	1	15	–
c7	WHWT (10 y, F)	9	tetraplegia	6	83	–
c8	ESS (8 y, F)	25	tetraplegia, facial nerve paralysis	2	6	–
c9	WHWT (8 y, F)	10.2	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia	8	52	–
c10	G. Retriever (7.5 y, M)	38.1	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia, facial nerve paralysis	4	54	euthanasia after 54 days (no improvement)
c11	Labrador (13.5 y, M)	29.8	non-ambulatory tetraparesis, dysphonia	4	184	–
c12	SBT (1.5 y, M)	20	tetraplegia	1	5	–
c13	Shi-Tzu (2 y, M)	6.3	tetraplegia	1	34	–
c14	Cairn Terrier (6 y, F)	6	non-ambulatory tetraparesis/paraplegia, dysphonia, facial nerve paralysis	10	70	–
Range	1.5-13.5	6-73	–	1-10	5-220	–
Median	7.8	15.3	–	4	75-5	–

c, control; * from onset to ambulatory without assistance ≥ 5 steps (grade 4); WHWT, West Highland White Terrier; ESS, English Springer Spaniel; SBT, Staffordshire Bull Terrier; Cocker Sp, Cocker Spaniel

^a Viking Quest, Viasys® Healthcare Neurocaregroup, 358 Höchberg, Germany

^b Diazepam, Diazepam-ratiopharm® 359 Injektionslösung, Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany

^c Propofol, Narcofol®, CP Pharma GmbH, Burgdorf, Germany

^d Isofluran, Isofluran CP®, CP Pharma GmbH, Burgdorf, Germany 361

^e Medelec, Disposable Concentric Needle Electrodes, Viasys Neurocare, Höchberg, Germany

^f Human Immunoglobulin, Sandoglobulin®, CSL Behring GmbH, Marburg, Germany

^g Prednisolon, CP Pharma GmbH, Burgdorf, Germany

^h Azathioparine, Imurek®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München

9. References

1. Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002;32:207-249.
2. Northington JW, Brown MJ. Acute canine idiopathic polyneuropathy. A Guillain-Barre-like syndrome in dogs. *J Neurol Sci* 1982;56:259-273.
3. Cuddon PA. Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barre syndrome in people. *J Vet Intern Med* 1998;12:294-303.
4. Panciera RJ, Ritchey JW, Baker JE, DiGregorio M. Trigeminal and polyradiculoneuritis in a dog presenting with masticatory muscle atrophy and Horner's syndrome. *Vet Pathol.* 2002;39:146-9
5. Cummings JF, Haas DC. Coonhound paralysis. An acute idiopathic polyradiculoneuritis in dogs resembling the Landry-Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 1966;4:51-81.
6. Cummings JF, de Lahunta A, Holmes DF, *et al.* Coonhound paralysis. Further clinical studies and electron microscopic observations. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982;56:167-178.

7. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
8. Douglas MR, Winer JB. Guillain-Barre syndrome and its treatment. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1569-1574.
9. Braund KG. Polyradiculoneuritis, In: Braund's Clinical neurology in small animals - localisation, diagnosis and treatment, Neuropathic disorders. In: Vite CH, Braun KG, eds. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2003.
10. Vandeveld M, Oettli P, Fatzer R, *et al.* [Polyradiculoneuritis in the dog. Clinical, Histological and ultrastructural studies]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1981;123:207-217.
11. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, *et al.* Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002063.
12. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004;291:2367-2375.
13. Hughes R. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol* 2008;255 Suppl 3:7-11.
14. Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology--therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:36-44.
15. Nobile-Orazio E, Terenghi F. IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. *J Neurol* 2005;252 Suppl 1:I7-13.
16. Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat* 2002;200:331-339.
17. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003;43:1460-1480.
18. Gerber B, Steger A, Hassig M, *et al.* [Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2002;144:180-185.
19. Kellerman DL, Bruyette DS. Intravenous human immunoglobulin for the

treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *J Vet Intern Med* 1997;11:327-332.

20. Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Snyder PW, *et al.* Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1623-1627.

21. Rahilly LJ, Keating JH, O'Toole TE. The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *J Vet Intern Med* 2006;20:1483-1486.

22. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *J Vet Intern Med* 2007;21:694-699.

23. Trotman TK, Phillips H, Fordyce H, *et al.* Treatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:312-320.

24. Nuttall TJ, Malham T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *J Small Anim Pract* 2004;45:357-361.

25. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, *et al.* Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753.

26. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, *et al.* Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007.

27. Fischer A. Untersuchungen zur elektrodiagnostischen Charakterisierung neuromuskulärer Krankheiten beim Hund. Thesis (habil.) Medizinische Kleintierklinik. Abteilung Neurologie. München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2000.

28. Cosi V, Versino M. Guillain-Barre syndrome. *Neurol* 2006;27 Suppl 1:S47-51.

29. Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, *et al.* Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001798.

30. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for

Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD002063

31. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990;27 Suppl:S21-24.

32. Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, *et al.* Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2005;64:856-860.

33. Northington JW, Brown MJ, Farnbach GC, *et al.* Acute idiopathic polyneuropathy in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1981;179:375-379.

34. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, *et al.* Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD001446.

35. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002;59:S13-21.

36. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, *et al.* Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:235-238.

37. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, *et al.* Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 2009;66:597-603.

38. Lin HH, Spies JM, Lu JL, *et al.* Effective treatment of experimental autoimmune neuritis with human immunoglobulin. *J Neurol Sci* 2007;256:61-67.

39. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. 450 *N Engl J Med* 2001;345:747-755.

40. Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ. Human intravenous immunoglobulin therapy. *Semin Vet 452 Med Surg (Small Anim)* 1997;12:178-185.

41. Tsuchiya R, Akutsu Y, Ikegami A, *et al.* Prothrombotic and inflammatory effects of intravenous administration of human immunoglobulin G in dogs. *J Vet Intern Med* 455 2009;23:1164-1169.

42. Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, *et al.* Chronic inflammatory demyelinating

polyneuropathy in dogs and cats. J Peripher Nerv Syst 1996;1:149-155.

43. Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, *et al.* Recurrent Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:56-59.

44. Das A, Kalita J, Misra UK. Recurrent Guillain Barre' syndrome. Electromyogr Clin Neurophysiol 2004;44:95-102.

IV. DISKUSSION

1. Studienplanung, Zielsetzung und Studienaufbau

Die ACP ist die häufigste Ursache einer peripheren Polyneuropathie des Hundes. Diese Erkrankung weist einen selbst-limitierenden Krankheitsverlauf auf und hat damit in der Regel eine gute Prognose. Jedoch sind in schweren Fällen auch Rekonvaleszenzphasen bis hin zu mehreren Monaten beschrieben, und es treten auch immer wieder lebensbedrohlichen Komplikation wie eine Paralyse der Atemmuskulatur auf (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003). Beim Menschen dagegen konnte die Mortalitätsrate beim GBS, dem humanmedizinischen Äquivalent zur ACP, in den letzten Jahren auf 5 % gesenkt werden (COSI & VERSINO, 2006; DOUGLAS & WINER, 2006; HUGHES, 2008), was zum einen vor allem auf die verbesserte intensivmedizinische Betreuung zurückzuführen ist, zum anderen aber auch der spezifischen Therapie mit IVIg oder mit PE zu verdanken ist. Beide Therapieformen führen zu einer schnelleren Wiedererlangung der motorischen und koordinatorischen Fähigkeiten und zu einer Reduzierung des Prozentsatzes der Patienten, die beatmungspflichtig werden, was eine Senkung der Komplikations- und Mortalitätsrate zur Folge hat (NOBILE-ORAZIO & TERENCEHI, 2005; COSI & VERSINO, 2006; HUGHES et al., 2006; VUCIC et al., 2009). Auch in der Veterinärmedizin wurde IVIg schon erfolgreich und ohne nennenswerte Nebenwirkungen, vor allem zur Therapie der immunmedierten hämolytischen Anämie, eingesetzt (KELLERMAN & BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; GERBER et al., 2002).

Obwohl die ACP als die häufigste Ursache für periphere Neuropathien gilt, wurde bisher nur sehr wenig über diese Erkrankung publiziert. Bei eingehenden Literaturrecherchen findet man seit dem ersten Artikel 1966 über die Coonhound Paralyse bis heute nur knapp an die 20 Veröffentlichungen, wobei es sich bei den meisten nur um deskriptive Fallberichte oder Fallserien handelt. Vermutlich ist dies unter anderem darauf zurückzuführen, dass es sich sowohl bei der ACP wie auch bei dem GBS um eine seltene Erkrankung handelt. Innerhalb der Europäischen Union wird in der Humanmedizin eine Krankheit als selten eingestuft, wenn die Prävalenz unter 5/10 000 Personen liegt (MOLINER, 2010).

Basierend auf diesen Tatsachen (Mortalitätsrate, wenig aktuelle Literatur) wurde

eine Studie mit den Zielen,

- a. Erlangung erster Hinweise auf Richtigkeit oder Fehlerhaftigkeit der Hypothese - Humane IVIg zeigen vergleichbar zum Menschen mit GBS auch bei Hunden mit ACP eine therapeutische Effizienz,
- b. Datensammlung von Befunden, Krankheitsverlauf mit und ohne IVIg und Outcome von Hunden mit ACP, basierend auf einer größeren Fallzahl,
- c. Gewinnung von Daten zur Vorbereitung und Planung einer prospektiven randomisierten (optimalerweise geblindeten) Placebo-kontrollierten Hauptstudie

geplant. Für die Pilotstudie wurde das Design einer nicht randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit historischer Kontrollgruppe gewählt. Bei einer Pilotstudie handelt es sich um eine Vorstudie, die zur Informationsgewinnung für die Planung einer weiteren Hauptstudie genutzt wird. Sie dient vorwiegend zur späteren Fallzahlberechnung aber auch zur Abschätzung der Praktikabilität einer Studie (SCHÄFER et al., 1999).

Die Fallzahlplanung ist einer der wichtigsten Schritte in der Studienplanung, da sie maßgeblich an dem Erfolg und der Qualität der Forschungsergebnisse beteiligt ist. Die Fallzahl ist so zu wählen, dass eine statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden kann, das heißt, die Fallzahl muss groß genug sein, um einen Effekt mit höchster Wahrscheinlichkeit nachweisen zu können und mit größtmöglicher Sicherheit eine Aussage treffen zu können, ob ein in der Studie nicht nachgewiesener Effekt auch sicher nicht existiert. Ebenso muss ein zu großes Patientenkollektiv aus ethischen und ökonomischen Gründen vermieden werden (ROHRIG et al., 2009a; ROHRIG et al., 2010; PANDIS et al., 2011). Mit Hilfe moderner statistischer Verfahren können unter vorheriger Festlegung von Power- und Signifikanzniveau die Fallzahlen bestimmt werden, gleichzeitig müssen auch medizinisches Fachwissen und Vorstellungen über die Streuung der Hauptzielgröße vorhanden sein. Können, wie im vorliegenden Fall, aufgrund unzureichender Publikationsdaten und bedingt durch den selbstlimitierenden Krankheitsverlauf, diese Größen nicht oder nur unzureichend geschätzt werden, muss zur Datengewinnung, wie hier erfolgt, auf eine Pilotstudie zurückgegriffen werden (SCHÄFER et al., 1999; ROHRIG et al., 2010).

Eine randomisierte, kontrollierte, geblindete klinische Studie ist der nicht randomisierten Studie methodisch überlegen, da sie systematische Fehler (Bias) weitestgehend ausschließt (CROSWELL & KRAMER, 2009). Sich ungeachtet dieser Tatsache gegen eine Randomisierung zu entscheiden, kann damit begründet werden, dass es aufgrund des vorliegenden Studiendesigns - Behandlung ausnahmslos aller mit ACP vorstelligen Hunde mit IVIg und historische Kontrollgruppe – möglich war, trotz des seltenen Auftretens der Krankheit eine größere Fallzahl zu rekrutieren, ohne andererseits auf eine Vergleichsgruppe verzichten zu müssen.

2. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Pilotstudie wurden in einem Zeitraum von zehn Jahren 30 Hunde mit ACP rekrutiert. Sechzehn Hunde wurden mit IVIg behandelt (Interventionsgruppe), wobei fünf Hunde über eine retrospektive Datenanalyse der Krankenakten und elf Hunde prospektiv über eine fortlaufende Studie erfasst wurden. Als historische Kontrollgruppe dienten 14 Tiere, die in einer Tierklinik in England wegen einer ACP vorstellig wurden und nur symptomatisch und mit Physiotherapie behandelt wurden. Diese Hunde wurden von dem Autor während einer sechsmonatigen Auslandsrotation über eine retrospektive Datenanalyse erfasst.

Als Nachteile solch historischer/retrospektiver Kontrollgruppen werden die in der Regel oft mangelnde Vollständigkeit der Daten, die Weiterentwicklung begleitender Maßnahmen und die schlechtere Vergleichbarkeit beider Gruppen angegeben (CROSWELL & KRAMER, 2009). Daher wurde der Erfassungszeitraum für die historische Kontrollgruppe so gewählt, dass er dem Erfassungszeitraum der Interventionsgruppe (2000-2010) entspricht, um trotz der verschiedenen Kliniken möglichst ähnliche Voraussetzungen für die Diagnostik und die klinische Versorgung zu schaffen. Auch wenn man das Alter, das Gewicht, die Dauer der initialen progressiven Phase und die fehlende Rasseprädisposition vergleicht, scheint die Vergleichbarkeit gegeben zu sein. Dagegen ist die Geschlechterverteilung mit zwanzig weiblichen und nur zehn männlichen Hunden ungewöhnlich, da die ACP typischerweise keine Geschlechtsprädisposition aufweist (BRAUND, 2003). In der Literatur gibt es nur

sehr wenige Fallbeschreibungen, in denen mehrere Hunde miteinander verglichen werden, hier ist das Verhältnis zu Gunsten der männlichen Tiere verschoben. Die Diskrepanz lässt sich vermutlich durch die jeweils niedrigen Fallzahlen erklären, die keine repräsentative Verteilung zulassen (CUMMINGS & HAAS, 1966; VANDEVELDE et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982; NORTHINGTON & BROWN, 1982).

3. Diagnose

Ähnlich der GBS-Diagnostik beim Menschen, basierte die Diagnosefindung der ACP auch in dieser Studie vorwiegend auf dem klinischen Erscheinungsbild. Anamnese, Elektrodiagnostik, Liquoranalyse und Muskel- und Nervenbiopsie wurden zum Ausschluss von anderen Erkrankungen, die zu einer akuten, schlaffen Lähmung führen können, und zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt (ASBURY & CORNBLATH, 1990).

3.1. Trigger

Bei bis zu zwei Drittel der GBS-Patienten lässt sich eine meist gastrointestinale oder respiratorische Erkrankung nachweisen, die dem GBS zwei bis drei Wochen voraus gegangen war (VUCIC et al., 2009). Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Pathogenese der ACP des Hundes ähnlich der des GBS des Menschen ist, konnte bei den Hunden dagegen bisher nur ein Zusammenhang zwischen Waschbärenspeichel als Trigger und der ACP hergestellt werden (CUDDON, 2002a). Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der überwiegend retrospektiven Natur der Studien, die sich auf nicht durch Waschbärenkontakt ausgelöste Fälle beziehen (NORTHINGTON et al., 1981; NORTHINGTON & BROWN, 1982; HOLT et al., 2011). Auch in der vorliegenden Studie wurden über 50 % der Daten retrospektiv ausgewertet. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch in der Humanmedizin entdeckt, so ist in retrospektiven Studien aus Italien bei nur weniger als 40 % der an GBS erkrankten Patienten von einer vorausgegangenen Infektion berichtet worden, wohin gegen in einer prospektiven Studie, ebenfalls aus Italien, die vorausgegangene Infektionsrate mit 70 % angegeben wurde (MCGROGAN et al., 2008)

Um ein besseres Verständnis der Pathogenese der ACP zu erlangen, ist es daher wichtig, in möglichen zukünftig geplanten prospektiven Studien vor allem auch den Aspekt der Erfassung möglicher Trigger der ACP in der Studienplanung zu berücksichtigen. Allem voran ist hier eine eingehende Anamneseerhebung bezüglich Erkrankungen und Impfungen, die zwei bis drei Wochen vor Beginn der neurologischen Symptomatik stattgefunden haben, von größter Bedeutung. Aber auch der Nachweis möglicher auslösender Infektionserreger, wie z. B. *C. jejuni*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Mycoplasma pneumoniae* oder von Staupeviren mittels PCR, Serumtitert oder Direktnachweis ist wichtig.

3.2. Unterstützende diagnostische Kriterien

Elektrodiagnostische Veränderungen beim Hund, vor allem SPA im EMG, sind in der Regel nicht vor dem vierten bis fünften Tag nach Beginn der ersten Symptomatik nachzuweisen. Die maximale Befundausprägung ist oft erst nach dem achten bis zehnten Tag nach Beginn vollständig darstellbar (CUDDON, 2002b). Das EMG ist eines der wichtigsten Unterscheidungskriterien zwischen den sich von der klinischen Symptomatik her sehr ähnlichen Hauptdifferentialdiagnosen (ACP, Botulismus, Myasthenia gravis und Zeckenparalyse), da nur bei der ACP hochgradige Spontanaktivität messbar ist (CUDDON, 2002a). Aussagekräftige elektrodiagnostische Untersuchungen können beim Tier nur unter Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Um falsch negative Ergebnisse aufgrund eines zu frühen Untersuchungszeitpunktes zu umgehen und als Folge dessen auch eine zweite Narkose zu vermeiden, wurde in dem prospektiven Teil der Studie darauf geachtet, dass die elektrodiagnostische Untersuchung frühestens am sechsten Tag nach initialem Auftreten der Symptome durchgeführt wurden. Die Hauptbefunde der Elektrodiagnostik in der vorliegenden Studie waren sich schnell ausbreitende, generalisierte, hochgradige Spontanaktivität, erniedrigte MSAP-Amplituden mit oder ohne temporaler Dispersion und verlängerte F-Wellen-Latenz oder fehlende F-Wellen. Im Zusammenhang mit dem akuten, progressiven Krankheitsverlauf ließ sich so die Verdachtsdiagnose einer ACP erhärten. Vergleichbare Befunde findet man bei Menschen, die an der axonalen Form des GBS erkrankt sind. Aufgrund dieser elektrodiagnostischen Befunde, aber auch des ähnlichen Krankheitsverlaufs (kaum Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems, schnelle Progression mit

schnellem Erreichen des Nadirs) (COSI & VERSINO, 2006; BOERIO-GUEGUEN et al., 2010) und der pathologischen Veränderungen (ventrale Nervenwurzel: Wallerian-like Degeneration, peripherer Nerv: weitgehend unauffällig oder Anzeichen milder Degeneration) (LU et al., 2000) wird die ACP des Hundes auch mit der axonalen Form (AMAN) des GBS des Menschen verglichen. Niedrige MSAP-Amplituden können ebenfalls bei Botulismus gefunden werden, jedoch ergab weder die anamnestische Befragung Hinweise auf eine mögliche Botulinumtoxinintoxikation, noch sind temporale Dispersion des MSAP nach peripherer Nervenstimulation oder, wie oben schon angesprochen, hochgradige SPA im EMG typische Befunde für Botulismus. Die bei einigen Hunden fehlenden F-Wellen sind charakteristische Befunde einer Läsion der ventralen Nervenwurzel oder einer Demyelinisierung im Verlauf des Nervens. Da die Amplituden der F-Wellen jedoch physiologischerweise kleiner als die MSAP-Amplituden sind, ist es auch möglich, dass sie sekundär, aufgrund der pathologisch veränderten sehr kleinen MSAP-Amplituden, nicht mehr darstellbar waren.

Die Liquoruntersuchung ist ein wichtiger diagnostischer Parameter zum Ausschluss differentialdiagnostisch relevanter Erkrankungen, vor allem der entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. Poliomyelitis. Ein charakteristischer Liquorbefund des GBS des Menschen und der ACP des Hundes ist die zytoalbuminäre Dissoziation, die mit einer Gesamtproteinerhöhung ohne eine gleichzeitige Erhöhung der Zellzahl einhergeht (NORTHINGTON et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982; GUILLAIN et al., 1999; CUDDON, 2002a; COSI & VERSINO, 2006). Hierbei handelt es sich um eine isolierte Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung, die vermutlich beim GBS und der ACP auf einen reduzierten Liquorfluss (und davon abhängiger Modulation der Diffusion) aufgrund einer entzündlichen Schwellung im Bereich der Nervenwurzeln zurückzuführen ist. Aber auch eine erhöhte Permeabilität in diesem Bereich kann als Ursache für eine zytoalbuminäre Dissoziation beim GBS und der ACP nicht ausgeschlossen werden (BRETTSCHEIDER et al., 2005). Dieser Befund ist nicht pathognomonisch für das GBS oder die ACP, jedoch in Kombination mit den klinischen Befunden und der Elektrodiagnostik sehr hinweisend. In unserer Studie konnte in nur fünf Proben eine erhöhte Proteinkonzentration im Liquor nachgewiesen werden. Diese Diskrepanz zur

Humanmedizin kann damit erklärt werden, dass alle Proben mittels einer zisternalen Liquorpunktion gewonnen wurden, jedoch ist der Proteinanstieg vor allem, wie in der Humanmedizin routinemäßig durchgeführt, in lumbal punktierten Liquorproben nachzuweisen (CUMMINGS et al., 1982; CUDDON, 2002a). Ein Nachteil der Lumbalpunktion beim Hund ist, dass es häufiger zu Blutkontaminationen kommt. Zum sicheren Ausschluss von infektiösen oder immunmedierten Myelitiden ist eine genaue Zellzahlbestimmung wichtig, diese ist jedoch nur in nicht kontaminierten Liquorproben aussagekräftig. Des Weiteren ist aus der Humanmedizin bekannt, dass es erst nach ein bis zwei Wochen zu einem deutlichen Anstieg der Proteinkonzentration kommt (MORI et al., 2012). Möglicherweise wäre bei mehr Hunden der Nachweis einer zytoalbuminären Dissoziation gelungen, wenn die Liquorpunktion zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt worden wäre.

Der Kriterienkatalog zur Diagnostik des GBS des Menschen enthält Kriterien, die zur Diagnosefindung erfüllt werden müssen (progressive motorische Schwäche nachweisbar in mehr als einer Gliedmaße und Hypo-/Areflexie) sowie die Diagnose unterstützende Kriterien (z. B: Eintreten der vollen Symptomatik innerhalb von vier Wochen, bilateral symmetrische Ausprägung der Symptome, zytoalbuminäre Dissoziation) (ASBURY & CORNBLATH, 1990; COSI & VERSINO, 2006), wohingegen eine Muskel- oder Nervenbiopsie kein verlangtes Kriterium ist. Eine Biopsie wird üblicherweise nicht von der am meisten veränderten Nervenwurzel, sondern von einem leichter zugänglichen Bereich weiter distal entnommen, so dass in der Regel kaum Zellinfiltrate, Demyelinisierung oder axonale Degeneration gefunden werden (VANDEVELDE et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982; CUDDON, 2002a; HUGHES & CORNBLATH, 2005). Daher sind Biopsien vor allem zum Ausschluss von sich klinisch ähnlich präsentierenden Differentialdiagnosen, wie akute entzündliche und nekrotisierende Myopathien oder für Forschungszwecke nötig (HUGHES & CORNBLATH, 2005). Erwartungsgemäß waren die von den Studienhunden gewonnenen Nervenbiopsien soweit unauffällig und die Untersuchung der Muskelbiopsien zeigte nur eine unspezifische neurogene Muskelatrophie.

3.3. Differentialdiagnosen – Paraneoplastisches Syndrom

Mittels Anamnese (Botulismus) und spezifischer Tests (z. B. Schilddrüsendiagnostik, Infektionstiter, Elektrodiagnostik, Liquordiagnostik und Muskel- und Nervenbiopsien) konnten andere Differentialdiagnosen weitestgehend ausgeschlossen werden. Auffallend war, dass Hund 12 ungefähr zehn Monate nachdem er sich vollständig von der Polyradikuloneuritis erholt hatte, infolge einer Herzbeuteltamponade, bedingt durch ein rupturiertes Hämangiosarkom im rechten Herzohr, starb. Somit stellt sich die Frage, ob es sich hier um eine Koinzidenz handelt, oder ob der Tumor der Auslöser für die Polyradikuloneuritis gewesen ist, verursacht durch ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom. Hierbei handelt es sich um ein neurologisches Begleitsymptom einer Krebserkrankung, das nicht durch den Tumor oder die Metastasen selbst, sondern vermutlich durch eine immunmedierte Reaktion ausgelöst wird (HONNORAT & ANTOINE, 2007; NAVEED et al., 2010). Gewöhnlich entwickeln sich die neurologischen Symptome bevor ein Tumor manifest wird. Die meisten Tumore in der Humanmedizin werden innerhalb von vier bis sechs Monaten nach Auftreten eines paraneoplastischen Syndroms diagnostiziert. Ungefähr 0,01-1 % der Krebspatienten leiden unter diesem Syndrom (TOOTHAKER & RUBIN, 2009; BLAES & TSCHERNATSCH, 2010). Neurologische Erkrankungen, die bisher mit einem paraneoplastischen neurologischen Syndrom assoziiert wurden, sind unter anderem Polymyositis/Dermatomyositis, Lambert-Eaton-Myasthenes Syndrom, Polyneuropathien (wie z. B. GBS), Stiff-Person Syndrom, subakute zerebelläre Degeneration, Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Opsoklonus-Myoklonus Syndrom oder tumorbedingte Retinopathie. Am häufigsten ist das Syndrom im Zusammenhang mit Lungentumoren (speziell dem kleinzelligen Lungenkarzinom), Lymphomen und gynäkologischen Tumoren anzutreffen (TOOTHAKER & RUBIN, 2009; BLAES & TSCHERNATSCH, 2010). In der Tiermedizin ist die Prävalenz für ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom als eher niedrig einzustufen (WAGNER, 2002). Dies schließt jedoch nicht aus, dass Hund 12 an solch einer tumorassoziierten Begleiterscheinung erkrankt ist. Was aber eher gegen ein paraneoplastisches Geschehen spricht, ist das gute und vollständige Ansprechen auf die immunmodulatorische Therapie mit Immunglobulinen, ohne parallel den Tumor bekämpft zu haben. Bei einem paraneoplastisch neurologischen Syndrom verschwinden die Symptome in der

Regel nicht vollständig unter alleiniger Therapie mit Immunglobulinen oder Immunsuppressiva, wenn überhaupt kommt es nur zu einer geringen Verbesserung der Symptomatik, da die auslösenden Antigene in der Regel noch vorhanden sind (HONNORAT & ANTOINE, 2007; TOOTHAKER & RUBIN, 2009; BLAES & TSCHERNATSCH, 2010).

4. Therapie

Die Therapie der ACP des Hundes beruhte auf einer Kombination aus symptomatischer Therapie und Physiotherapie. Im Gegensatz dazu hat sich für die Therapie des GBS in der Humanmedizin schon seit Langem die immunmodulatorische IVIg-Therapie etabliert. Basierend auf der Analogie der ACP des Hundes im Vergleich zum GBS des Menschen und auf der etablierten Wirksamkeit der spezifischen Therapie mit IVIg beim GBS, wurden 16 Hunde mit dem Ziel, die Zeit der Genesung und damit auch die Dauer der intensiven Pflege zu verkürzen, mit IVIg therapiert.

4.1. Intravenöse-Immunglobulin-Therapie

Die in dieser Studie gewählte mediane IVIg-Dosis war mit 1,3 g/kg nur unwesentlich niedriger als die Dosisempfehlungen des GBS-Therapieregimes in der Humanmedizin (0,4 g/kg/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen, entspricht einer Gesamtdosis von 2 g/kg). Diese Empfehlungen beruhen nur auf empirischen Datensammlungen, da die exakte Dosis von IVIg zur Therapie des GBS noch nie in einer Studie ermittelt wurde (DALAKAS, 2002b; HUGHES & CORNBLATH, 2005; DOUGLAS & WINER, 2006; GOLD et al., 2007). In einer Studie aus der Humanmedizin wird jedoch ein dreitägiges mit einem sechstägigen Therapieregime von je 0,4 g/kg/Tag verglichen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass gerade bei beatmungspflichtigen Patienten die höhere Dosis (0,4 g/kg/Tag für 6 Tage) eine geringgradig bessere Effizienz aufweist (RAPHAEL et al., 2001). In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass die Zeit, die zur Erholung benötigt wurde und die IVIg-Dosis eine inverse Korrelation aufwiesen ($p < 0,05$). Hund sieben und acht erhielten die niedrigsten IVIg-Dosen (0,5 g/kg und 0,3 g/kg) woraufhin nur eine geringfügige Verbesserung der motorischen

Funktion zu bemerken war. Im Vergleich zu den anderen Hunden (Median elf Tage) dauerte es sehr lange bis diese zwei Hunde nach der IVIg-Infusion wieder fähig waren, ohne Unterstützung einige Schritte selbständig zu laufen (90 und 120 Tage). Daher kann ein möglicher dosisabhängiger Effekt nicht ganz ausgeschlossen werden.

Auch wenn IVIg eine erprobte und effektive Therapie für das GBS darstellen, sprechen nicht alle Patienten gleich gut auf eine Standard-IVIg-Dosis an. So konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass eine Infusionstherapie mit der Standarddosis von 2g/kg zu unterschiedlichen Anstiegen des Serum-IgG-Levels (Δ IgG, Messung zwei Wochen nach IVIg Gabe) führt. So war ein nur geringer Serum-IgG-Level Anstieg mit einer signifikant langsameren Genesung und einer schlechteren Prognose assoziiert (KUITWAARD et al., 2009b). Warum es zu solch einer individuellen Differenz von Δ IgG kommt ist noch nicht geklärt. Jedoch scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der IVIg-Therapie und dem Δ IgG zu geben. So wurden die niedrigsten Δ IgG in Patienten mit sehr schweren Krankheitsverläufen beobachtet (VAN DOORN et al., 2010). Möglicherweise würden diese Patienten von einer zweiten IVIg-Dosis profitieren. Zwei Hunde (Hund zwei und vier) der Studie erhielten eine zweite IVIg Infusion, nachdem sie nur initial auf IVIg eine geringgradige Verbesserung zeigten, aber nach jeweils drei und zwei Wochen immer noch steh- und gehunfähig waren. Beide Hunde konnten 5-10 Tage nach der zweiten Infusion selbständig ohne Unterstützung laufen. Möglicherweise war auch hierfür ein nicht ausreichender Anstieg des Δ IgG verantwortlich. Um dahingehend weitere Informationen zu erhalten, sollte in weiteren Studien eine IgG-Level-Berechnung mit einbezogen werden.

Außer bei Hund 12 und 15 wurde bei allen Hunden, die nicht steh- und gehfähig waren und keine Anzeichen einer Verbesserung der Motorik zeigten, innerhalb der ersten drei Wochen nach Auftreten der Symptome mit der IVIg-Therapie begonnen. Auch wenn es keine humanmedizinischen Studien bezüglich eines vorteilsbringenden frühen Therapiebeginns mit IVIg gibt, werden doch Empfehlungen dahingehend ausgesprochen, früh, also innerhalb der ersten zwei Wochen mit der PE- oder IVIg-Therapie zu beginnen (HUGHES, 2002; HUGHES & CORNBATH, 2005; COSI & VERSINO, 2006; LIN et al., 2007), um eine mögliche fortschreitende Schädigung der Axone/des Myelins zu

verhindern. Jedoch konnte auch bei Hund 12 und 15 zwei Tage nach Beginn der IVIg-Infusion eine stetige Verbesserung der motorischen Funktion beobachtet werden. Beide Hunde waren vor Therapiebeginn 5,5 beziehungsweise 6,5 Wochen nicht steh- und gehfähig. Allerdings ist es auch möglich, dass diese nach so langer Zeit eingetretene motorische Verbesserung auf den natürlichen selbstlimitierenden Krankheitsverlauf zurückzuführen ist.

Schwere Nebenwirkungen wie eine akute Niereninsuffizienz, eine aseptische Meningitis, Hautreaktionen und Anaphylaxie treten nur in 4 % der mit IVIg therapierten Patienten mit GBS auf (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001). Bei 30-40 % der GBS-Patienten entwickeln sich milde und transiente Nebenwirkungen. Zu diesen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber und Müdigkeit, die gewöhnlich wieder verschwinden, wenn man die Infusionsrate reduziert oder die Infusion für eine gewisse Zeit unterbricht (KAZATCHKINE & KAVERI, 2001; DALAKAS, 2002b; KNEZEVIC-MARAMICA & KRUSKALL, 2003; HUGHES et al., 2006; GOLD et al., 2007). In unserer Studie entwickelten nur ein Hund während (Hund acht) und ein Hund nach (Hund vier) der IVIg-Infusion Nebenwirkungen. Bei Hund vier konnte nach der IVIg-Therapie eine Hämaturie beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich aufgrund des erhöhten Risikos unter IVIg-Therapie eine Thrombembolie zu entwickeln (SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; TSUCHIYA et al., 2009), renale Mikrothromben gebildet haben, die dann letztlich zu einer Hämaturie führten. Die Nebenwirkungen von Hund acht wiesen auf eine mögliche anaphylaktische Reaktion hin, so dass die IVIg-Therapie abgebrochen werden musste. Studiert man andere wissenschaftliche Artikel zur IVIg-Therapie beim Hund, wird generell von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen und guter Verträglichkeit berichtet (KELLERMAN & BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; GERBER et al., 2002; NUTTALL & MALHAM, 2004; RAHILLY et al., 2006; TROTMAN et al., 2006; BIANCO et al., 2007). Da es sich bei den Immunglobulinen um ein aus menschlichem Serum gewonnenes biologisches Produkt handelt, stellen diese für die Hunde ein spezieesfremdes Eiweiß dar. Dieses kann dazu führen, dass die Tiere Antikörper gegen dieses Fremdeiweiß bilden und in Folge dessen schwere Hypersensitivitätsreaktionen entwickeln. Daher wird eine multiple Verabreichung von IVIg-Produkten nicht

empfohlen (KELLERMAN & BRUYETTE, 1997; NUTTALL & MALHAM, 2004; RAHILLY et al., 2006; BIANCO et al., 2007). Trotz dieser Bedenken wurden zwei Hunde aus der vorliegenden Studie (Hund zwei und vier), aber auch einige Hunde mit AIHA aus anderen Studien, ein zweites Mal mit IVIg behandelt (SCOTT-MONCRIEFF & REAGAN, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997). Ein Hund mit Pemphigus foliaceus erhielt sogar sieben IVIg-Zyklen (RAHILLY et al., 2006).

4.2. Glukokortikoide

Viele Autoimmunerkrankungen, wie z. B. systemischer Lupus erythematoses, werden sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin unter anderem erfolgreich mit Glukokortikoiden in immunsuppressiven Dosen behandelt. Obwohl es sich beim GBS wie auch bei der ACP um immunmedierte Erkrankungen handelt, sprechen interessanterweise beide Erkrankungen nicht auf eine Therapie mit Cortison an. Vor allem in der Humanmedizin wurde in verschiedenen kontrollierten Studien demonstriert, dass eine orale Verabreichung von Glukokortikoiden zu keiner wesentlichen Verbesserung der Symptomatik führt (KAIDA & KUSUNOKI, 2009; VAN DOORN et al., 2010). Es konnte sogar gezeigt werden, dass Patienten, die für mindestens zwei Wochen oral verabreichtes Cortison erhalten hatten, ein im Vergleich zur Placebo-Gruppe schlechteres Outcome hatten. Auch in der Tiermedizin spiegeln sich diese Beobachtungen sowohl in den wenigen Fallbeschreibungen aus der Literatur (NORTHINGTON et al., 1981; CUDDON, 2002a), wie auch in den Ergebnissen der vorliegenden Studie wieder. Denn weder die Hunde, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden (vor IVIg), noch die zwei Hunde, die während des gesamten Krankheitsverlaufs Prednisolon erhalten hatten, zeigten irgendeine Verbesserung der motorischen Funktion vor Beginn der IVIg-Therapie. Als Ursache für diesen fehlenden Therapieerfolg wird angenommen, dass Glukokortikoide zum einen zu einer Inhibition von Makrophagen führen, die für die Bereinigung und zum Abtransport des zerstörten Myelins benötigt werden, und zum anderen einen myopathischen Effekt auf denervierte Muskeln haben (HUGHES et al., 2007). Kombiniert man jedoch intravenöses Methylprednisolon mit einer IVIg-Therapie, scheint dies zumindest zu einem besseren Kurzzeiteffekt zu führen. Dieser Effekt war in GBS-Patienten nur dann nachweisbar, wenn man eine Korrektur bezüglich

bekannter prognostischer Faktoren durchgeführt hat (VAN KONINGSVELD et al., 2004). Somit bietet diese Form der Therapie einen eventuellen Nutzen für Patienten mit schlechteren prognostischen Ausgangssituationen.

5. Krankheitsverlauf

Alle 30 Hunde entwickelten eine schnell progressive Lähmung, die innerhalb von elf Tagen (Mittelwert: 4,8 Tage) ihre maximale Ausprägung erreichte. Im Vergleich dazu erreichen 90 % der Menschen mit GBS den Erkrankungshöhepunkt innerhalb von vier Wochen, aber nur ungefähr 50 % innerhalb von zwei Wochen (BURNS, 2008). Unterscheidet man jedoch zwischen der AIDP und der AMAN, zeigt sich, dass die progressive Phase der Patienten, die an der axonalen Form leiden, signifikant kürzer ist (HIRAGA et al., 2003). Ähnlich wie bei der AMAN (VUCIC et al., 2009) gehören autonome Dysfunktionen in der Regel nicht zum Krankheitsbild der ACP. Auch in der vorliegenden Studie konnte bei keinem Tier eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems nachgewiesen werden. Diese Tatsachen unterstreicht unter anderem die Ähnlichkeit der ACP mit der axonalen Form des GBS.

Ungefähr 55-89 % der Patienten mit GBS, unabhängig vom GBS Subtyp, klagen während der akuten Phase über Schmerzen (MOULIN et al., 1997; BURNS, 2008). Die Schmerzen können schon einige Tage vor den ersten Schwächesymptomen auftreten und bis zu ein Drittel der Patienten haben auch noch ein Jahr nach Beginn der Erkrankung Schmerzen. Die Wahrscheinlichkeit, chronische Schmerzen zu entwickeln, korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Sowohl neuropathische Schmerzen, Nervenwurzelschmerzen, Myalgien wie auch Arthralgien wurden beschrieben, daher ist eine aggressive Behandlung mit unterschiedlichen Schmerzmitteln angezeigt. Mögliche Erklärungsversuche für das Vorkommen von Schmerzen beim GBS sind unter anderem Schmerzinduktion durch vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen mit nachfolgender Entzündung oder Schädigung von großkalibrigen, myelinisierten sensorischen Fasern, eine veränderte Schmerzwahrnehmung, bedingt durch eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (RUTS et al., 2012), oder auch durch Immobilisation hervorgerufene Myalgien/Arthralgien (UMAPATHI & YUKI, 2011). Nur 30 % der Hunde der vorliegenden Studie zeigten distale

Hyperästhesien (schmerzhafte Reaktionen bei Berührung der Pfoten). Jedoch sind milde oder mittelgradige Schmerzen sowie Missempfindungen der Haut wie Brennen oder Kribbeln beim Hund nur schwer festzustellen, so dass Schmerzen in dieser Studie möglicherweise unterdiagnostiziert blieben. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse aus der Humanmedizin ist jedoch zu überlegen, ob nicht jedem Hunde mit ACP und schwerem Krankheitsverlauf Antiphlogistika verabreicht werden sollten.

Ähnlich wie in der Literatur beschrieben, zeigten nur sehr wenige Hunde (drei Hunde) aus der vorliegenden Studie eine begleitende Fazialisparese. Im Gegensatz dazu konnte bei annähernd der Hälfte der Fälle eine Dysphonie festgestellt werden, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass es doch häufiger als angenommen zu einer Mitbeteiligung der kranialen Nerven, in diesem Fall des Nervus laryngeus recurrens, kommt. Jedoch hatte keiner der Hunde einen inspiratorischen Stridor oder eine reduzierte Beweglichkeit der Stimmbänder (bei Intubation kontrolliert), wie es häufig bei einer Larynxparese zu finden ist. Zur Stimmbildung wird Atemluft benötigt, diese wird mit einem gewissen Druck durch die Stimmbänder geblasen, so dass diese zu schwingen beginnen und nachfolgend ein Ton entsteht. Eine weitere Hypothese wäre daher, dass bedingt durch die fortschreitende Symptomatik bei der ACP gegebenenfalls der Atemdruck nicht mehr aufgebracht werden kann, der, um ein Bellen hervorzubringen, benötigt wird. Gegen diese Theorie spricht jedoch, dass bei einzelnen Hunden die Dysphonie eines der Initialsymptome war.

Der Schweregrad der Symptomatik kann sowohl beim GBS wie auch bei der ACP von einer leichten Gangunsicherheit bis hin zur kompletten Lähmung variieren. Ungefähr 80-90 % der Patienten mit GBS sind jedoch zum Zeitpunkt des Nadirs nicht steh- und nicht gehfähig. Die Hunde dieser Studie waren sogar zu 100 % gehunfähig. Dies spiegelt vermutlich nicht die Realität wieder, da Hunde mit milden Verlaufsformen möglicherweise gar nicht in der Klinik vorstellig werden und somit in dieser Studie auch nicht erfasst worden sind.

Bis zum Zeitpunkt der ersten IVIg-Infusion waren alle 16 Hunde seit 1-45 Tagen (Median: 6,5 Tage) nicht steh- und gehfähig und zeigten keinerlei Verbesserung der motorischen Funktion. Nach IVIg-Therapie erlangten 62,5 % der Hunde innerhalb von 13 Tagen (Spanne: 3-13 Tage, Median: acht Tage) die Fähigkeit zurück, ohne Unterstützung zu laufen. Bei den restlichen vier Tieren kam es

dagegen nur zu einer geringgradigen Verbesserung der Motorik. Hervorzuheben ist noch, dass zwei der Hunde, die sehr gut auf die IVIg-Infusion angesprochen haben, zuvor über mehrere Wochen nicht steh- und gehfähig waren. Die Dauer der kompletten Episode, also vom Beginn der ersten Symptome bis hin zur Fähigkeit wieder ohne Unterstützung zu laufen, war in der Kontrollgruppe deutlich länger (Median: 75.5 Tage), verglichen mit der Gruppe die mit IVIg behandelt wurde (27,5 Tage). Da die ACP jedoch eine selbstlimitierende Erkrankung ist und es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine prospektive, kontrollierte und geblindete Studie handelt, ist trotz dieser Ergebnisse derzeit keine Unterscheidung möglich, ob der Krankheitsverlauf durch die IVIg-Therapie positiv beeinflusst wurde, oder ob es sich um den natürlichen Krankheitsverlauf gehandelt hat, denn bei einigen Hunden mit ACP kann bereits ein bis zwei Wochen nach Krankheitsbeginn eine erste Besserung der Symptomatik beobachtet werden, und die meisten Tiere erholen sich innerhalb von einigen Wochen bis Monaten wieder vollständig (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003).

5.1. Komplikationen

Eine Mitbeteiligung der Atemmuskulatur oder eine Rehabilitationsphase, die aufgrund ihrer Zeitdauer für die Besitzer wegen der intensiven Betreuung der Hunde nicht mehr tragfähig ist, sind in der Literatur die zwei Hauptgründe für Tod oder Euthanasie. Studiert man die gesamte Literatur, sind 17 (53 %) von 32 Hunden mit ACP oder Coonhound-Paralyse gestorben. Vier Hunde sind aufgrund einer Pneumonie oder Atemlähmung gestorben, die restlichen Tiere wurden wegen nur unzureichender Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit auf Wunsch des Besitzers euthanasiert (CUMMINGS & HAAS, 1966; VANDEVELDE et al., 1981; CUMMINGS et al., 1982; NORTHINGTON & BROWN, 1982). Dies entspricht weitestgehend den Beobachtungen der vorliegenden Studie. Auch in dieser Studie ist ein Hund aus der Kontrollgruppe gestorben beziehungsweise auf Wunsch des Besitzers euthanasiert worden. Weitere Besitzer haben eine Euthanasie, wegen des rezidivierenden Krankheitsverlaufes (Hund 2–4), aufgrund ausbleibender motorischer Verbesserungen über einen langen Zeitraum hinweg (Hund 12 und 15) oder weil sie mit der Pflege eines über 30 kg schweren nicht steh- und gehfähigen Hundes (Hund eins und 14) überfordert waren, ernsthaft in Erwägung gezogen. Auffallend

ist, dass kein Hund aus der Behandlungsgruppe verstorben oder euthanasiert wurde. Auch wenn man aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl letztendlich keine Aussage treffen darf, wäre eine mögliche Schlussfolgerung, dass die Komplikationsrate bedingt durch die IVIg-Therapie gesenkt werden konnte. Ebenso kann man argumentieren, dass Besitzer, die eine Euthanasie in Betracht gezogen haben, diese aufgrund der Hoffnung, die mit einer Therapie verbunden ist, wieder verworfen haben.

5.2. Rezidive, behandlungsbedingte Fluktuation, CIDP mit akutem Beginn

Die ACP des Hundes und das GBS haben gewöhnlich einen monophasischen Krankheitsverlauf. In seltenen Fällen, beim Menschen in 2-5 % der Fälle, können jedoch Rezidive auftreten (NORTHINGTON & BROWN, 1982; BRAUND, 2003; KUITWAARD et al., 2009a). Warum es bei einigen Patienten zu Rezidiven kommt ist bisher noch nicht geklärt. Möglicherweise spielen hier individuelle genetische und immunologische Faktoren des Wirtes eine Rolle (KUITWAARD et al., 2009a). In der vorliegenden Studie erkrankten drei Hunde (Hund 2-4) an mehr als einer ACP-Episode, wobei die Klinik jeder einzelnen Episode der eines typischen monophasischen Krankheitsbildes der ACP entsprach.

Die Krankheitsbilder der rezidivierenden ACP/GBS (R-ACP/R-GBS), der behandlungsbedingten Fluktuation (treatment related fluctuations, TRF) und der CIDP mit akutem Beginn (A-CIDP) können sich auf den ersten Blick sehr ähneln. Eine Unterscheidung zwischen diesen drei Formen ist schwierig, jedoch vor allem für die Wahl der adäquaten Therapie und die Prognose sehr wichtig (RUTS et al., 2010).

Studien aus der Humanmedizin zu R-GBS haben gezeigt, dass die Episoden immer sehr ähnlich verlaufen, wobei die einzelnen Episoden die diagnostischen Kriterien (ASBURY & CORNBLETH, 1990) für das GBS erfüllen. Die Abstände zwischen Episoden können variieren (zwei Monate bis mehrere Jahre), in der Regel treten sie jedoch erst nach Jahren auf (Median 7-9,7 Jahre). Definitionsgemäß müssen bei inkompletter Rehabilitation mindestens vier Monate und bei vollständiger Erholung mindestens zwei Monate zwischen den Episoden liegen. Typischerweise entwickeln Patienten mit R-GBS nur ein bis zwei

Episoden, aber es sind auch Fälle mit mehr als vier Episoden beschrieben worden. Betrachtet man das Alter, sind Patienten mit R-GBS jünger als Patienten mit GBS. Therapeutisch gesehen zeigen auch bei R-GBS-Patienten – genau wie bei Patienten mit GBS – Glukokortikoide keine Wirksamkeit (GRAND'MAISON et al., 1992; ALEXANDER et al., 2008; KUITWAARD et al., 2009a); (THIVAKARAN et al., 2011).

Ungefähr 8-10 % der Patienten mit GBS zeigen nach der Therapie mit IVIg oder PE anfangs eine deutliche Verbesserung der Motorik, der jedoch unmittelbar wieder eine Verschlechterung folgt. Kommt es innerhalb von acht Wochen nach Beginn der ersten Symptome, meist sogar innerhalb von vier Wochen, zu einer erneuten Verschlechterung, spricht man beim Menschen von einer TRF. Es können eine, in der Regel nicht mehr als zwei TRF-Episoden auftreten, wobei es meist zu einem schweren Krankheitsverlauf kommt (RUTS et al., 2010). Mögliche Erklärungen für eine TRF sind ein sehr frühzeitiger Therapiebeginn mit IVIg/PE oder eine für den individuellen Patienten zu geringe IVIg-Dosis (siehe 4.1). Wird mit der Therapie sehr früh begonnen, also während der Krankheitsprozess noch aktiv ist, ist es auch möglich, dass die Therapie nur zu einer temporären Unterbrechung dieses Krankheitsprozesses führt und dieser nach Beendigung der Therapie erneut aufflammt (THIVAKARAN et al., 2011).

Bei der CIDP des Menschen und des Hundes handelt es sich wie bei der ACP und dem GBS um eine durch eine zell- und humoral vermittelte Immunantwort ausgelöste Autoimmunerkrankung, wobei das Zielantigen bisher noch nicht bekannt ist. Die klinische Ausprägung der Symptomatik ist mit der des GBS und der ACP vergleichbar. In der Elektrodiagnostik dominieren jedoch die Befunde, die auf eine Demyelinisierung hinweisen (z. B. deutlich verlangsamte mNLG). In den peripheren Nervenbiopsien findet man häufiger entzündliche Zellinfiltrate, Makrophagen-assoziiertes Myelin-Stripping, sowie Demyelinisierung und Remyelinisierung. Die CIDP ist durch einen chronischen, langsam progressiven, meist rezidivierenden Krankheitsverlauf charakterisiert. Die maximale Ausprägung der Symptomatik entwickelt sich in der Regel über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen und kann daher im klassischen Fall gut von einer ACP oder einem GBS abgegrenzt werden (BRAUND et al., 1996; KATHMANN et al., 2006; HUGHES, 2010). In 16 % der Fälle (Humanmedizin) mit CIDP kommt es jedoch zu einem schnell progressiven Fortschreiten der Schwäche mit

einer nach vier Wochen maximal ausgeprägten Symptomatik und nachfolgendem chronischen Krankheitsverlauf. Dieser Verlauf wird auch als A-CIDP bezeichnet (CIDP mit akut beginnender Symptomatik) (MORI et al., 2002; ODAKA et al., 2003). Das Krankheitsbild der A-CIDP existiert auch in der Tiermedizin. So beschreibt ein kürzlich erschienener Fallbericht einen Rottweiler, der aufgrund des Krankheitsverlaufs und der elektrodiagnostischen Befunde als ACP eingestuft wurde, jedoch wurden in der pathologischen Untersuchung deutliche Hinweise (mononukleäre Zellinfiltrate, Anzeichen von Demyelinisierung und Remyelinisierung, zwiebelschalenartige Myelinzubildung) einer chronisch demyelinisierenden Polyneuropathie gefunden, so dass dieser Fall letztendlich als A-CIDP klassifiziert wurde (MOLIN et al., 2011). Auch wenn die A-CIDP gerade im akuten Stadium sehr schwer von einer GBS/ACP zu unterscheiden ist, gibt es doch einige Hinweise, die eine Unterscheidung in der Regel ermöglichen. So sollte eine A-CIDP immer in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten mit einem vermuteten klassischen GBS (frühestens) acht Wochen nach Beginn der Symptomatik zu einer erneuten Verschlechterung kommt. Bei der TFR hingegen muss diese Verschlechterung innerhalb von acht Wochen aufgetreten sein. Ebenso sollte an eine A-CIDP gedacht werden, wenn die Patienten mehr als drei Episoden entwickeln, bei der es zu einer Verschlechterung der Symptome kommt (RUTS et al., 2010; THIVAKARAN et al., 2011), und wenn die Wirksamkeit einer Glukokortikoidtherapie gegeben ist (ALEXANDER et al., 2008). In der Regel ist der Krankheitsverlauf milder als im Vergleich zur TRF oder zum GBS, jedoch kommt es häufig zu einem chronischen Verlauf, infolge dessen es nur zu einer sehr langsamen und oft unvollständigen Besserung der Symptome kommt (MORI et al., 2002; ODAKA et al., 2003; HUGHES, 2010; RUTS et al., 2010).

Basierend auf diesem Wissen wurden die Episoden der Hunde 2-4, aufgrund des Abstandes der Episoden zueinander (kein Rezidiv entwickelte sich innerhalb von acht Wochen nach Beginn der ersten Symptomatik), des akuten Krankheitsbeginns, der vollständigen Heilung, der normalen mNLG, der fehlenden entzündlichen Veränderungen der Nervenbiopsie und der fehlenden Wirksamkeit einer Glukokortikoidtherapie, als R-ACP eingestuft. Es kann aber auch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass zumindest Hund drei eine CIDP entwickelt hat. Zwar hat er sich von jeder Episode vollständig erholt und auch Glukokortikoide haben keine Wirksamkeit gezeigt, jedoch entwickelte er

insgesamt vier Rezidive, die bis auf das erste Rezidiv immer in einem Abstand von über acht Wochen aufgetreten sind und einen milden Krankheitsverlauf aufwiesen.

Wie schon unter 4.1 beschrieben, gibt es Bedenken, dass IVIg beim Hund aufgrund des Fremdeiweißes eine Reaktion des Immunsystems hervorruft. Da vermutet wird, dass das Immunsystem eine große Rolle in der Pathogenese der ACP spielt, ist nicht auszuschließen, dass auch die Therapie mit IVIg den rezidivierenden Krankheitsverlauf der drei Hunde provoziert haben kann. Jedoch trat bei zweien der Hunde mit multiplen Episoden das erste Rezidiv schon vor der ersten Therapie mit IVIg auf. Auch gibt es in der Literatur weder Hinweise dafür, dass Therapien mit IVIg zur Ausbildung einer ACP oder eines GBS beitragen, noch dass GBS-Patienten nach Behandlungen mit IVIg zu einer höheren Rezidivrate neigen als Patienten, die mit PE therapiert wurden (ROMANO et al., 1998). Daher erscheint ein kausaler Zusammenhang zwischen IVIg-Therapie und Rezidiven unwahrscheinlich.

6. Ausblick

Gerade im Hinblick darauf, dass die ACP aufgrund der großen Ähnlichkeit zum GBS des Menschen als mögliches spontanes Tiermodell für das GBS fungieren kann, aber auch für eine möglichst optimale Versorgung der vorgestellten Hunde mit ACP, ist es wichtig, Studien durchzuführen, die zum besseren Verständnis der derzeitigen Therapiemöglichkeiten und der Pathogenese, beziehungsweise zur Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieansätze beitragen.

6.1. Randomisierte, kontrollierte Therapiestudie (Folgestudie)

Bedingt durch das Studiendesign und dessen Limitationen (Pilotstudie, niedrige Fallzahl, retrospektive Kontrollgruppe) kann keine eindeutige Aussage bezüglich der therapeutischen Effizienz von IVIg bei Hunden mit ACP getroffen werden. Die Ressourcen von IVIg als biologisches Produkt sind limitiert, weshalb eine Therapie mit IVIg nur gezielt und bei gesicherter Indikation erfolgen sollte (STANGEL & GOLD, 2011). Eine gesicherte Indikation beziehungsweise eine Empfehlung zur Nutzung eines Medikamentes erfolgt mit Hilfe der

Evidenzbasierten Medizin. Die Evidenzbasierte Medizin stellt ein Zusammenspiel zwischen persönlicher klinischer Erfahrung, der besten verfügbaren externen wissenschaftlichen Evidenz und der daraus resultierenden Entscheidung bezüglich der Behandlung einzelner Patienten dar (SACKETT et al., 1996). Um die externe Evidenz bewerten zu können, wurde ein Klassensystem erstellt (Tabelle 4), wobei der systematische Review (Ia, Tabelle 4) und nachfolgend die methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte Studie (Ib, Tabelle 4) den höchsten Validitätskriterien entspricht. Bei Fragen nach der Therapiemethode sind diese beiden Studientypen (Ia, Ib) als „Goldstandard“ anzusehen, da sie mit höchster Wahrscheinlichkeit die korrekte Information liefern (SACKETT et al., 1996). Somit wird eine Therapieempfehlung gegeben, wenn die Wirksamkeit eines Medikaments in Studien mit möglichst hohen Evidenzklassen bestätigt wurde.

Tabelle 4: Evidenz-Klassensystem; modifiziert nach (STANGEL & GOLD, 2011) und (HÖRLE & KROLL, 2005)

Evidenz-klassen	Anforderung an die Studie
Ia	Wenigstens ein systematischer Review
Ib	Wenigstens eine randomisierte, kontrollierte Studie
IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimentelle Studie
III	Mehr als eine methodisch hochwertige nicht experimentelle, deskriptive Studie
IV	Berichte/Meinungen von Experten/Kommissionen, Fallberichte

Aufbauend auf den positiven Beobachtungen dieser Pilotstudie sind weitere Forschungen in diesem Bereich mit Hilfe einer prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten (geblindeten) Studie unbedingt anzuraten. Dass die ACP des Hundes eine selten vorkommende Krankheit ist (CUDDON, 2002a; RENTMEISTER, 2005), spiegelt sich auch in dieser Pilotstudie wieder. In einem Zeitraum von zehn Jahren wurden insgesamt nur 16 Hunde mit ACP an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU vorgestellt. Aus diesem Grund sollte, um die Folgestudie vor allem bezüglich der Fallzahlen in einem akzeptablen Zeitraum realisieren zu können, eine multizentrische Studie (an mehreren Instituten durchgeführt) angestrebt werden. Ein weiterer Vorteil neben dem schnelleren Erreichen der benötigten Fallzahlen ist auch die Verbesserung der externen Validität. Diese wird durch die größere Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der verschiedenen Institute erreicht (ROHRIG et al., 2009b).

6.2. Anti-Gangliosid Antikörper

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen, dass anti-Gangliosid Antikörper gerade in der Pathogenese der axonalen Formen des GBS, und vor allem beim MFS und dessen Untergruppen, eine zentrale Rolle spielen (KAIDA & KUSUNOKI, 2010; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011b). Ungefähr 60 % der Patienten mit GBS weisen während der akuten klinischen Phase einen positiven Antikörpertiter gegen verschiedene Ganglioside auf und in sogar 90-95 % der an dem MFS erkrankten Patienten gelingt der Nachweis von anti-GQ1b Antikörpern (BURNS, 2008; KAIDA et al., 2009). Das räumliche Verteilungsmuster der individuellen Ganglioside variiert innerhalb des Nervensystems (WILLISON & YUKI, 2002). So sind GM1 und auch GalNAc-GD1a vor allem im Bereich der Ranvierschen Schnürringe, die für die molekulare Struktur vor allem der spannungsabhängigen Natriumkanalcluster mitverantwortlich sind, und in den ventralen Nervenwurzel lokalisiert. GD1b ist dagegen überwiegend in den großen Neuronen der Spinalganglien anzutreffen. Die höchste Konzentration von GQ1b findet sich primär im paranodalen Myelin des Nervus oculomotorius, trochlearis und abducens, aber auch in den großen Neuronen der Spinalganglien wieder (WILLISON & YUKI, 2002; KAIDA et al., 2009). Je nach Zielantigen kann somit ein vorwiegend motorisches Erkrankungsbild, eine sensible Ataxie oder die typische Symptom-Triade (Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie) des MFS vorherrschen (Tabelle 5). Der Zusammenhang zwischen den Gangliosid-Antikörpern und dem GBS wird mit molekularer Mimikry erklärt. Pathogene Mikroorganismen bilden zu Gangliosiden strukturell identische Oberflächenmoleküle (LOS) aus. Die vom Körper gebildeten Antikörper können so nicht mehr zwischen pathogen und eigen unterscheiden und greifen beide Strukturen gleichermaßen an (SHAHRIZAILA & YUKI, 2011a). Verschiedene Mikroorganismen können verschiedene Oberflächenantigene ausbilden. Zusätzlich ist es einzelnen Bakterienstämmen, am besten am Beispiel des *Campylobacter jejuni* untersucht, aufgrund von Gen-Polymorphismen möglich, unterschiedliche gangliosidähnliche LOS zu exprimieren, beziehungsweise LOS zu exprimieren, die keine Ähnlichkeit zu Gangliosiden aufweisen (reine Enteritiserreger, die kein GBS zur Folge haben) (HUGHES & CORNBATH, 2005; YUKI, 2005). Die unterschiedliche Gangliosidverteilung sowie die Fähigkeit einiger Mikroorganismen unterschiedliche gangliosidähnliche Oberflächenstrukturen auszubilden, könnte die Vielfalt der klinischen

Manifestationen des GBS erklären (Tabelle 5, Tabelle 6) (WILLISON & YUKI, 2002; KAIDA et al., 2009).

Tabelle 5: Guillain-Barre Subtypen und anti-Gangliosid Antikörper, modifiziert nach Kaida et al. 2009 (KAIDA et al., 2009)

GBS Subtypen	Antikörper
AMAN, ASMAN	<ul style="list-style-type: none"> • GM1 • GM1b • GD1a • GalNAc-GD1a (nicht in ASMAN) • Gangliosid-Komplexe: GD1a/GD1b, GM1/GD1a, GM1/GT1b, GM1/ GalNac-GD1a
Akute sensorische Neuropathie/Ataxie	<ul style="list-style-type: none"> • GD1b
MFS	<ul style="list-style-type: none"> • GQ1b (zeigt häufig Kreuzreaktion mit GT1a Gangliosid) • Gangliosid-Komplexe: GB1b/GM1, GB1b/GD1a
BBE	<ul style="list-style-type: none"> • GQ1b • (GT1a)
PCB Bulbärparalyse in PCB	<ul style="list-style-type: none"> • GT1a + GQ1b • GT1a ohne gleichzeitiger GQ1b Aktivität
AIDP	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht bekannt

AMAN: Akute motorische axonale Neuropathie; ASMAN: Akute motorische und sensorische axonale Neuropathie, MFS: Miller Fisher Syndrom, BBE: Bickerstaff Hirnstammencephalitis, PCB: Pharyngeale-Cervico-Brachiale Variante, AIDP: Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradiculoneuropathie

Tabelle 6: Glykolipidimitierende Strukturen von neuropathieassoziierten Mikroorganismen (WILLISON & YUKI, 2002)

Mikroorganism	Imitierte Glycolipide (Ganglioside)
<i>Campylobacter jejuni</i>	<ul style="list-style-type: none"> • GM1 • GM1b • GD1a • GalNAc-GD1a GD3 • GT1a • GQ1b
<i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • GM1 • GT1a • GQ1b
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Galactocerebroside
Zytomegalie Virus	<ul style="list-style-type: none"> • GM2

Die Erstellung eines kompletten Gangliosid Mappings des Nervensystems, sowie die Erforschung neuer, mit einzelnen Subtypen des GBS assoziierten, anti-Gangliosid Antikörper und -Komplexe, werden zum einen zu einem besseren Verständnis der Pathogenese beitragen, und zum anderen zur Entwicklung neuer diagnostischer Ansätze von großem Nutzen sein. Dies gilt auch für die ACP des Hundes. Da die ACP des Hundes am ehesten der axonalen Variante des GBS des Menschen entspricht, ist davon auszugehen, dass auch beim Hund anti-Gangliosid Antikörper eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen. Bis auf die Bestimmung der anti-GQ1b Antikörper beim MFS, haben die anti-Gangliosid Antikörper auch in der Humanmedizin noch keine diagnostische Relevanz. Jedoch ist denkbar, dass zukünftig die anti-Gangliosid-Antikörper-Profilanalytik eine wichtige Ergänzung zur derzeitigen Diagnosestellung des GBS und der ACP darstellt.

6.3. Neue Therapieansätze

Bisherige Studien an experimentellen Tiermodellen, aber auch pathologische Untersuchungen von menschlichen Nervenbiopsieproben haben gezeigt, dass vor allem die durch anti-Gangliosid Antikörper getriggerte Komplementaktivierung für die Schädigung der Nerven verantwortlich ist (WEBER et al., 2000; SUSUKI et al., 2007; KAIDA & KUSUNOKI, 2010; SHAHRIZAILA & YUKI, 2011b). Hier scheint in erster Linie der klassische Weg, bei dem die Komplementkaskade durch Antigen ausgelöst wird, das mit Immunglobulinen opsoniert ist, eine Rolle zu spielen (WILLISON et al., 2008; KAIDA & KUSUNOKI, 2009). Am Ende der Komplementkaskade steht der Membranangriffskomplex, der die Zielzelle perforiert und letztendlich zur Lyse der Zelle führt. Dieses erlangte Wissen über die komplementmedierte Pathophysiologie des GBS ist der erste Schritt hin zur Erforschung neuer potentieller Therapieansätze (Bild 8), die auf eine Inhibierung von Komplement abzielen. Einige Komplement-Inhibitoren wurden schon mit gutem Erfolg in experimentellen Tiermodellen getestet. So konnte gezeigt werden, dass APT070 (Mirococept) (C3/C5 Konvertase-Inhibitor) und Eculizumab (humanisierter monoklonaler IgG Antikörper gegen C5), die Bildung von C5 (Eculizumab) und einem Membranangriffkomplexes verhindert. Beide Medikamente haben ebenfalls einen neuroprotektiven Effekt auf motorische Nervenendigungen. rEV576 ist ein weiterer Wirkstoff, der in einem Mausmodell

getestet wurde und einen effektiven Schutz gegen antikörpermedierte Nervenschädigung bietet (WILLISON et al., 2008; KAIDA & KUSUNOKI, 2009).

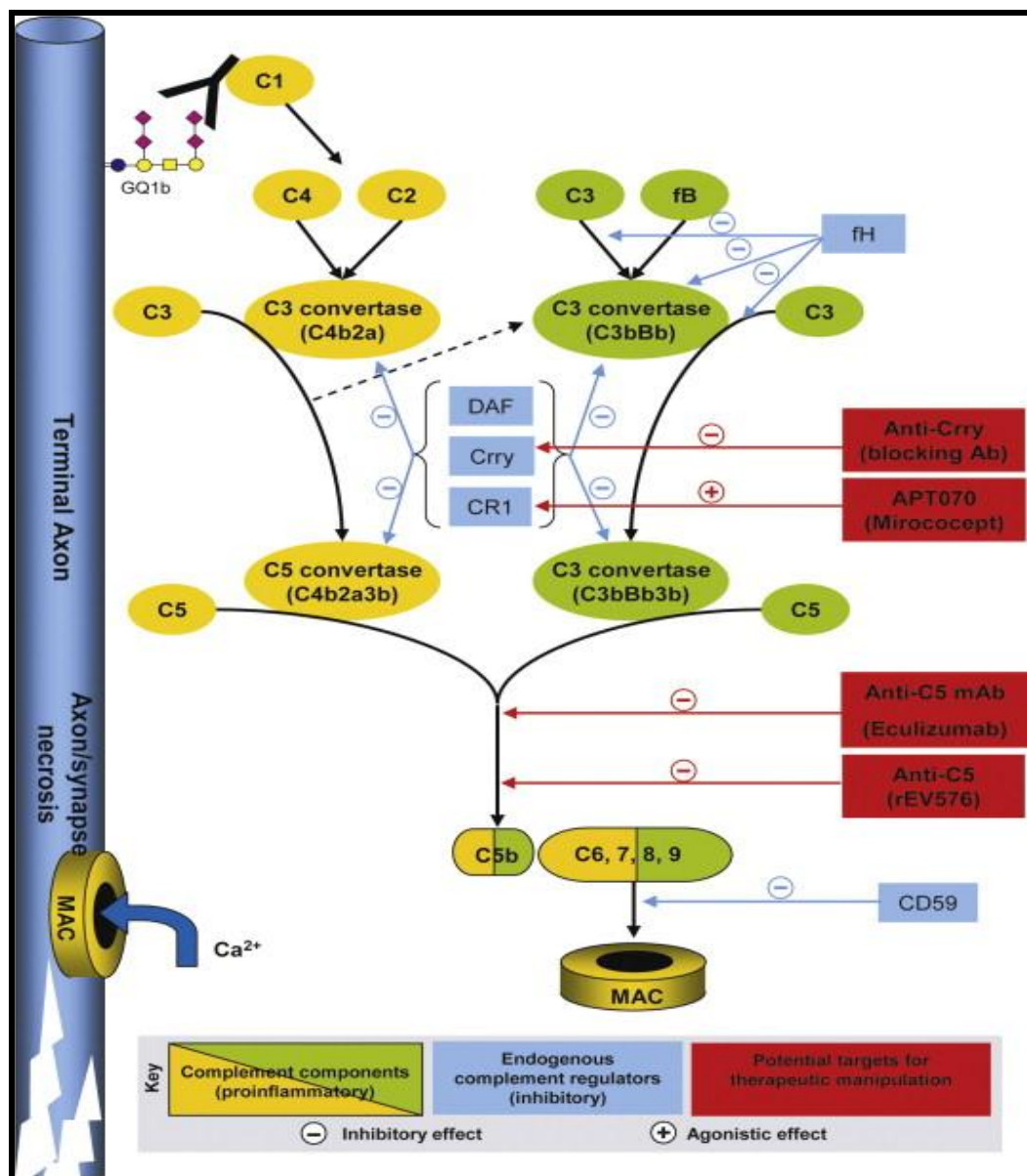


Bild 8: Schemadiagramm potentieller therapeutischer Ziele und Strategien basierend auf Inhibierung oder Entfernung von anti-Gangliosid Antikörpern, auf Inhibierung von Komplementaktivierung mit Hilfe von Blocking-Antikörpern oder Steigerung der Komplementaktivierung. Gelb: klassischer Weg, Grün: alternativer Weg;

Reprinted with permission from Elsevier (WILLISON et al., 2008).

Neben Komplement bieten auch Zytokine einen Ansatz für neue Therapiemöglichkeiten. Hier ist das Erythropoetin (EPO), ein Zytokin mit pleiotropem Effekt, in den Vordergrund getreten. Erythropoetin ist vor allem für

seine Rolle in der Erythropoese bekannt. In einigen Studien konnte jedoch auch eine neuroprotektive Wirkung nachgewiesen werden, so unter anderem bei Schlaganfallpatienten und Patienten mit Multipler Sklerose. Auf diesen Erkenntnissen basierend wurde im Rahmen einer Studie Ratten mit EAN Erythropetin injiziert. Auch in diesem Versuch konnte eine neuroprotektive Wirkung dokumentiert werden. Tiere, die mit EPO behandelt wurden, zeigten einen mildereren und kürzeren Krankheitsverlauf. In einer Folgestudie konnte auch gezeigt werden, dass EPO auch zu einer signifikant verbesserten Nervenregeneration führt (MAUSBERG et al., 2011; ZHANG et al., 2011).

Ob und wie weit diese neuen Therapieansätze zu einer Verbesserung der Symptomatik von GBS-Patienten beitragen, muss in weiteren Therapiestudien geklärt werden. Hier könnte die Tiermedizin unterstützend in diesen Forschungsbereich eingreifen, da die ACP des Hundes als spontanes Tiermodell für das GBS gilt. Darüber hinaus könnte auch der Hund von weiteren Forschungen profitieren, denn die Immunglobulintherapie ist sehr kostenintensiv und neue Therapieansätze könnten gegebenenfalls eine kostengünstigere Therapiemöglichkeit gegenüber IVIg darstellen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der akuten caninen Polyradikuloneuritis (ACP) handelt es sich um eine erworbene periphere Neuropathie, bei der überwiegend die ventralen Nervenwurzeln betroffen sind. Charakteristischerweise entwickeln die Tiere eine schnell, progressive schlaffe Lähmung mit Verlust der Steh- und Gehfähigkeit. Therapeutisch ist nur eine symptomatische Behandlung möglich. Die Tiere erholen sich meist innerhalb von zwei bis fünf Wochen mit Hilfe von intensiver Pflege und Physiotherapie. Jedoch werden auch Krankheitsverläufe bis zu mehreren Monaten, sowie mit unvollständiger oder sogar fehlender Rekonvaleszenz beschrieben (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003; RENTMEISTER, 2005). In der Humanmedizin werden Patienten mit Guillain-Barré Syndrom (GBS), dem humanmedizinischen Äquivalent zur ACP, zusätzlich mit hochdosierten, humanen, intravenösen Immunglobulinen (IVIg) behandelt. Mit Hilfe dieser Therapie konnte die Rehabilitationsphase sowie die benötigte Zeit, bis die Patienten wieder ohne Unterstützung laufen können, verkürzt werden. Ebenso ist der Prozentsatz an Patienten, der beatmet werden musste, gesunken (VUCIC et al., 2009). Die Wirksamkeit von IVIg ist in mehreren randomisierten Studien belegt worden (HUGHES et al., 2007). Aus diesem Grund wurde die Hypothese aufgestellt, dass IVIg bei Hunden mit ACP zu einer schnelleren Verbesserung der Symptome führt als bei unbehandelten Tieren, und dass IVIg eine gute Verträglichkeit aufweist. Das Ziel dieser Pilotstudie war es, den Krankheitsverlauf von Hunden mit ACP nach IVIg Therapie zu beschreiben und diesen mit dem Krankheitsverlauf von unbehandelten (Kontrollgruppe) Hunden mit ACP zu vergleichen.

Sechzehn Hunde mit ACP wurden mit IVIg therapiert (Interventionsgruppe), wobei fünf Hunde über eine retrospektive Datenanalyse der Krankenakten und elf Hunde prospektiv über eine fortlaufende Studie erfasst wurden. Als historische Kontrollgruppe dienten 14 unbehandelte Hunde mit ACP. Die Diagnose wurde mit Hilfe der klinischen Symptomatik, Anamnese, Elektrodiagnostik, Liquoranalyse und Muskel-/Nervenbiopsien gestellt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Dauer (Tage) von IVIg Gabe an bis hin zur Gehfähigkeit ohne Unterstützung (> fünf Schritte). Weiter wurde die Dauer der initialen progressiven Phase und der Langzeitverlauf registriert, sowie die Dauer der gesamten Episoden

evaluiert und mit der Kontrollgruppe verglichen.

Alle Hunde entwickelten innerhalb von zwei Wochen eine schlaffe Lähmung mit Verlust des Steh- und Gehvermögens (Median vier Tage, Spanne 1-11 Tage). Drei Hunde zeigten multiple ACP Episoden. Die mediane IVIg Dosis, die zur Therapie eingesetzt wurde betrug 1,3 g/kg. Innerhalb von 13 Tagen (Median acht Tage, Spanne 3-13 Tage) nach IVIg Applikation konnten 62,5 % der Tiere wieder ohne Unterstützung laufen. Die restlichen Tiere zeigten nur geringgradige Verbesserung der Motorik. Betrachtet man die gesamte Episode, konnten die mit IVIg behandelten Hunde nach 27,5 Tagen (Spanne 15-127 Tage) und die Hund der Kontrollgruppe erst nach 75,5 Tagen (Spanne 5-220 Tage) nach Krankheitsbeginn wieder ohne Unterstützung laufen ($p = 0,32$). Zwei Hunde entwickelten auf die IVIg Therapie hin Nebenwirkungen (Anaphylaxie, milde Hämaturie). Alle therapierten Hunde und elf der Kontrollgruppe erholten sich vollständig von der Erkrankung und sind seither gesund. Ein Hund der Kontrollgruppe zeigte acht Monate nach Beginn immer noch Schwächesymptome. Zwei Hunde aus der Studie sind aufgrund eines Atemstillstandes und fehlender Verbesserung (Euthanasie) gestorben. Ein Hund aus der Behandlungsgruppe starb ein Jahr nach vollständiger Rehabilitation aufgrund eines Hämangiosarkoms.

Limitationen dieser Studie waren zum einen der Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe und zum anderen die geringe Fallzahl an Hunden, die in die Studie eingeschlossen wurden. Gerade für Hunde, die aufgrund sehr langer Rehabilitationszeiten euthanasiert werden sollen, wäre eine den Krankheitsverlauf positiv beeinflussende spezifische Therapie wichtig. Daher sind weitere prospektive Placebo-kontrollierte, geblindete Studien, zur genaueren Erfassung möglicher positiver Auswirkungen der IVIg Therapie, wünschenswert.

VI. SUMMARY

Acute canine polyradiculoneuritis is an acquired peripheral neuropathy primarily involving the ventral nerve roots and is characterized by the rapid development of non-ambulatory LMN tetraparesis or tetraplegia. Treatment of dogs with ACP is symptomatic. Dogs will often recover within three to five weeks with only physical rehabilitation and supportive care but prolonged courses up to several months, incomplete recovery and lack of improvement have been observed (CUDDON, 2002a; BRAUND, 2003; RENTMEISTER, 2005). In humans with GBS, the counterpart of ACP, randomized trials show that IVIg speeds recovery, shortens time to recover walking without aid and reduces the need of artificial ventilation (HUGHES et al., 2006; HUGHES et al., 2007; VUCIC et al., 2009). For this reason we hypothesized that dogs would tolerate IVIg well and recover faster from ACP than dogs with supportive treatment only. The purpose of this clinical pilot study was to describe the clinical course of ACP following treatment with IVIg and compare this treatment with dogs with ACP that were treated with supportive care only (control group).

Sixteen client-owned dogs with ACP were treated with IVIg (treatment group). Five dogs were identified retrospectively by a medical record search and eleven dogs were enrolled prospectively in the ongoing study. Fourteen client-owned dogs that did not receive IVIg served as a retrospective control group. Diagnosis was confirmed using clinical features, anamnesis, electrodiagnostic, cerebrospinal fluid analyses and muscle/nerve biopsies. The primary outcome was the duration (days) from IVIg administration to ambulation without assistance (≥ 5 steps). Furthermore the duration of the initial progressive phase and the long-term follow-up were recorded and the duration of the complete episode was evaluated and compared with the control group.

All dogs developed a non-ambulatory flaccid tetraparesis or tetraplegia within two weeks (median four days, range 1-11 days). Three dogs had two or more episodes of ACP and the clinical features of the individual episodes were similar to the acute monophasic illness. The median IVIg dose used in the treatment group was 1.3 g/kg. Following IVIg treatment, 62.5 % of treated dogs rapidly regained their ability to walk and were ambulatory without assistance within 13 days after IVIg

(median eight days; range 3-13 days). Subtle improvement of motor function was demonstrated in the others. Regarding the complete episode dogs treated with IVIg were ambulatory without assistance after a median of 27.5 days (range 15-127 days) from onset of clinical signs. The control group was ambulatory without assistance at a median of 75.5 days (range 5-220 days) ($p = 0.32$). Adverse reactions (anaphylaxis, mild hematuria) were observed in two dogs. All dogs from the treatment group and eleven from the control group recovered completely and have been healthy since then, while one dog out of the control group was ambulatory but still with signs of weakness eight months after initial presentation. Two dogs from the control group died due to respiratory arrest and lack of improvement (euthanasia) respectively and one dog from the treatment group died one year later because of a hemangiosarcoma.

The limitations of this study were the comparison with a retrospective control group and the small number of dogs included. A medical treatment that could alter the clinical course would be valuable for dogs for which euthanasia is considered due to a lack of improvement within the period of supportive care that is tenable for the owner. Further prospective placebo-controlled blinded investigations are warranted to prove and describe in detail a possible beneficial effect of IVIg in ACP.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994; 139: 5-19.

Alexander KJ, Alshubaili AF, Santhamoorthy P, Sharafuddin KM. Corticosteroids can help distinguish between Guillain-Barre syndrome and first attack of chronic inflammatory demyelinating neuropathy: an illustrative case report. *Med Princ Pract* 2008; 17: 422-4.

ANONYMUS. The Guillain-Barre syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-104.

ANONYMUS. The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Development. *Jama* 1986; 256: 1333-7.

Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 Suppl: S21-4.

Bacon LD, Witter RL, Silva RF. Characterization and experimental reproduction of peripheral neuropathy in White Leghorn chickens. *Avian Pathol* 2001; 30: 487-99.

Bader SR, Kothlow S, Trapp S, Schwarz SC, Philipp HC, Weigend S, Sharifi AR, Preisinger R, Schmahl W, Kaspers B, Matiassek K. Acute paretic syndrome in juvenile White Leghorn chickens resembles late stages of acute inflammatory demyelinating polyneuropathies in humans. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 7.

Bauer C. [Baylisascariosis (*Baylisascaris procyonis*)--a rare parasitic zoonosis in Europe]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2011; 124: 465-72.

Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. Recurrent Guillain-Barre Syndrome Following Vaccination. *Clin Infect Dis* 2012;

Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, Chevailler A, Mouthon L, Weill B, Bruneval P, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101: 758-65.

Bersano A, Carpo M, Allaria S, Franciotta D, Citterio A, Nobile-Orazio E. Long term disability and social status change after Guillain-Barre syndrome. *J Neurol* 2006; 253: 214-8.

Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 694-9.

Blaes F, Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1559-68.

Boerio-Gueguen D, Ahdab R, Ayache SS, Kerschen P, Andre C, Creange A, Lefaucheur JP. Distal nerve excitability and conduction studies in a case of rapidly regressive acute motor neuropathy with multiple motor conduction blocks. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 369-72.

Bogliun G, Beghi E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 100-6.

Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, Panangala VS, Zimmer PL. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. *J Peripher Nerv Syst* 1996; 1: 149-55.

Braund KG (2003) Polyradiculoneuritis, In: Braund's Clinical neurology in small animals - localisation, diagnosis and treatment, neuropathic disorders. Eds Vite CH, Braun KG. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA

Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, Tumani H. Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases. *J Neurol* 2005; 252: 1067-73.

Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51: 673-80.

Burns TM. Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol* 2008; 28: 152-67.

Byrne KP, Giger U. Use of human immunoglobulin for treatment of severe erythema multiforme in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 197-201, 183-4.

Calida DM, Kremlev SG, Fujioka T, Hilliard B, Ventura E, Constantinescu CS, Lavi E, Rostami A. Experimental allergic neuritis in the SJL/J mouse: induction of severe and reproducible disease with bovine peripheral nerve myelin and pertussis toxin with or without interleukin-12. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 1-7.

Cosi V, Versino M. Guillain-Barre syndrome. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 1: S47-51.

Croswell JM, Kramer BS. Clinical trial design and evidence-based outcomes in the study of liver diseases. *J Hepatol* 2009; 50: 817-26.

Cuddon PA. Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barre syndrome in people. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 294-303.

Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002a; 32: 207-49.

Cuddon PA. Electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002b; 32: 31-62.

Cummings JF, Haas DC. Coonhound paralysis. An acute idiopathic polyradiculoneuritis in dogs resembling the Landry-Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 1966; 4: 51-81.

Cummings JF, Haas DC. Animal model for human disease: Idiopathic polyneuritis, Guillain-Barre Syndrome. Animal model: Coonhound paralysis, idiopathic polyradiculoneuritis of coonhounds. *Am J Pathol* 1972; 66: 189-92.

Cummings JF, de Lahunta A, Holmes DF, Schultz RD. Coonhound paralysis. Further clinical studies and electron microscopic observations. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982; 56: 167-78.

Dalakas MC. Blockade of blocking antibodies in Guillain-Barre syndromes: "unblocking" the mystery of action of intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 2002a; 51: 667-9.

Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002b; 59: S13-21.

Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *Jama* 2004; 291: 2367-75.

Das A, Kalita J, Misra UK. Recurrent Guillain Barre' syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004; 44: 95-102.

Dickinson PJ, LeCouteur RA. Muscle and nerve biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 63-102, vi.

Douglas MR, Winer JB. Guillain-Barre syndrome and its treatment. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1569-74.

Ephrem A, Misra N, Hassan G, Dasgupta S, Delignat S, Van Huyen JP, Chamat

S, Prost F, Lacroix-Desmazes S, Kavery SV, Kazatchkine MD. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Med 2005; 5: 135-40.

Gerber B, Steger A, Hassig M, Glaus TM. [Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia]. Schweiz Arch Tierheilkd 2002; 144: 180-5.

Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. Mol Med Today 2000; 6: 88-91.

Gold R, Reiners K, Toyka KV. Therapie mit Immunglobulinen bei neuromuskulären Autoimmunerkrankungen. Nervenheilkunde 2001; 20: 287-94.

Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology--therapeutic considerations and practical issues. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 36-44.

Grand'Maison F, Feasby TE, Hahn AF, Koopman WJ. Recurrent Guillain-Barre syndrome. Clinical and laboratory features. Brain 1992; 115 (Pt 4): 1093-106.

Guillain G, Barre JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalorachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres clinique et graphique des reflexes tendinaux. Bull Soc Med Hop Paris 1916; 40: 1462-70.

Guillain G, Barre JA, Strohl A. [Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916]. Ann Med Interne (Paris) 1999; 150: 24-32.

Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barre syndrome. Drug Saf 2009; 32: 309-23.

Hawe RS. Acute idiopathic polyradiculoneuritis in a dog (a case report and discussion). *Vet Med Small Anim Clin* 1979; 74: 675-80.

Haymaker WE, Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barre syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1949; 28: 59-141.

Herguner MO, Tepe T, Altunbasak S, Baytok V. A rare form of Guillain-Barre syndrome: pharyngeal-cervical-brachial variant. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 91-3.

Hiraga A, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Kuwabara S. Differences in patterns of progression in demyelinating and axonal Guillain-Barre syndromes. *Neurology* 2003; 61: 471-4.

Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, Yuki N, Hattori T, Mori M. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2005; 64: 856-60.

Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain-Barre syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118 (Pt 3): 597-605.

Ho TW, Li CY, Cornblath DR, Gao CY, Asbury AK, Griffin JW, McKhann GM. Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndromes. *Neurology* 1997; 48: 695-700.

Hohmann U, Voigt, S., Andreas, U. Racoons take the offensive. A current assessment. *Neobiota 1. Biologische Invasionen. Herausforderung zum Handeln?* Kowarik, I., Starfinger, U. (Hrsg) 2002: 191-2.

Holmes DF, Schultz RD, Cummings JF, deLahunta A. Experimental coonhound paralysis: animal model of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1979; 29: 1186-

7.

Holt N, Murray M, Cuddon PA, Lappin MR. Seroprevalence of various infectious agents in dogs with suspected acute canine polyradiculoneuritis. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 261-6.

Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.

Hörle S, Kroll P. Evidenzbasierte Medizin am Beispiel der diabetischen Retinopathie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A2570-A6.

Hug B, Schifferli JA. Der klinische Einsatz intravenöser Immunglobuline. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 109-14.

Hughes R. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 3: 7-11.

Hughes R. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol* 2010;

Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 Suppl 2: S92-8.

Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 74-97.

Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat* 2002; 200: 331-9.

Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 1194-8.

- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-66.
- Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002063.
- Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007;
- Illa I, Ortiz N, Gallard E, Juarez C, Grau JM, Dalakas MC. Acute axonal Guillain-Barre syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. *Ann Neurol* 1995; 38: 218-24.
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255: 674-82.
- Jin F, Balthasar JP. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in immune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2005; 66: 403-10.
- Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barre syndrome and related disorders--a review. *Glycobiology* 2009; 19: 676-92.
- Kaida K, Kusunoki S. Guillain-Barre syndrome: update on immunobiology and treatment. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1307-19.
- Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol* 2010; 223: 5-12.
- Kanda T, Yamawaki M, Mizusawa H. Sera from Guillain-Barre patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. *Neurology* 2003; 60: 301-6.

Kathmann I, Bottcher I, von Klopmann T, Gerdwilker A, Tipold A. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with hypertrophy of cervico-thoracic nerve roots in a dog]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2006; 148: 297-302.

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 257-9.

Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: Exploiting the potential of natural antibodies. *Autoimmun Rev* 2012;

Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.

Kellerman DL, Bruyette DS. Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 327-32.

Kempf C, Stucki M, Boschetti N. Pathogen inactivation and removal procedures used in the production of intravenous immunoglobulins. *Biologicals* 2007; 35: 35-42.

Khan F. Rehabilitation in Guillain Barre syndrome. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 1013-7.

Kingma FJ, Catcott EJ. A paralytic syndrome in coonhounds. *N Amer Vet* 1954; 35: 115-7.

Kleyweg RP, van der Meche FG, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988; 38: 1639-41.

Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43: 1460-80.

Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009a; 80: 56-9.

Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, van Doorn PA, Jacobs BC. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 2009b; 66: 597-603.

Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs* 2004; 64: 597-610.

Kuwabara S. Guillain-barre syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 57-62.

Lehmann HC, Macht S, Jander S, Hartung HP, Methner A. Guillain-Barre syndrome variant with prominent facial diplegia, limb paresthesia, and brisk reflexes. *J Neurol* 2012; 259: 370-1.

Li CY, Xue P, Tian WQ, Liu RC, Yang C. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in the chicken: an animal model of axonal Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 279-84.

Lin HH, Spies JM, Lu JL, Pollard JD. Effective treatment of experimental autoimmune neuritis with human immunoglobulin. *J Neurol Sci* 2007; 256: 61-7.

Lu JL, Sheikh KA, Wu HS, Zhang J, Jiang ZF, Cornblath DR, McKhann GM, Asbury AK, Griffin JW, Ho TW. Physiologic-pathologic correlation in Guillain-Barre syndrome in children. *Neurology* 2000; 54: 33-9.

Maurer M, Gold R. Animal models of immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 617-22.

Mausberg AK, Meyer Zu Horste G, Dehmel T, Stettner M, Lehmann HC, Sheikh KA, Kieseier BC. Erythropoietin ameliorates rat experimental autoimmune

neuritis by inducing transforming growth factor-beta in macrophages. *PLoS One* 2011; 6: e26280.

McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barre syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 610-4.

McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The Epidemiology of Guillain-Barre Syndrome Worldwide. A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology* 2008; 32: 150-63.

Menezes MC, Benard G, Sato MN, Hong MA, Duarte AJ. In vitro inhibitory activity of tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 of human immunoglobulin preparations. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 323-8.

Mericle RA, Triggs WJ. Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 529-31.

Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barre syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 872-9.

Milner P, Lovelidge CA, Taylor WA, Hughes RA. P0 myelin protein produces experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J Neurol Sci* 1987; 79: 275-85.

Molin J, Marquez M, Raurell X, Matiassek K, Ferrer I, Pumarola M. Acute clinical onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a dog. *Muscle Nerve* 2011; 44: 441-4.

Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 457-73.

Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 2002; 58: 979-82.

Mori M, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 39-51.

Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1997; 48: 328-31.

Moyano AL, Comin R, Lardone RD, Alaniz ME, Theaux R, Irazoqui FJ, Nores GA. Validation of a rabbit model of neuropathy induced by immunization with gangliosides. *J Neurol Sci* 2008; 272: 110-4.

Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barre syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 555-67.

Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci* 2004; 219: 139-45.

Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2007; 64: 1519-23.

Naveed S, Okoli K, Hollingsworth J, Kasmani R. Guillain-Barre syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung. *South Med J* 2010; 103: 156-8.

Nishimoto Y, Koga M, Kamijo M, Hirata K, Yuki N. Immunoglobulin improves a model of acute motor axonal neuropathy by preventing axonal degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1939-44.

Nobile-Orazio E, Carpo M, Scarlato G. Gangliosides. Their role in clinical neurology. *Drugs* 1994; 47: 576-85.

Nobile-Orazio E, Terenghi F. IVIg in idiopathic autoimmune neuropathies: analysis in the light of the latest results. *J Neurol* 2005; 252 Suppl 1: I7-13.

Northington JW, Brown MJ, Farnbach GC, Steinberg SA. Acute idiopathic polyneuropathy in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179: 375-9.

Northington JW, Brown MJ. Acute canine idiopathic polyneuropathy. A Guillain-Barre-like syndrome in dogs. *J Neurol Sci* 1982; 56: 259-73.

Nuttall TJ, Malham T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 357-61.

Nyati KK, Prasad KN, Kharwar NK, Soni P, Husain N, Agrawal V, Jain AK. Immunopathology and Th1/Th2 immune response of *Campylobacter jejuni*-induced paralysis resembling Guillain-Barre syndrome in chicken. *Med Microbiol Immunol* 2011;

Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004000.

Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, Suter M, Brombacher F, Hengartner H, Zinkernagel RM. Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. *Science* 1999; 286: 2156-9.

Odaka M, Yuki N, Hirata K. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barre syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 913-6.

Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2001; 56: 82-6.

Pandis N, Polychronopoulou A, Eliades T. Sample size estimation: an overview with applications to orthodontic clinical trial designs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 140: e141-6.

Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, Kaveri SV. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998; 161: 3781-90.

Pritchard J. What's new in Guillain-Barre syndrome? *Postgrad Med J* 2008; 84: 532-8.

Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006501.

Rahilly LJ, Keating JH, O'Toole TE. The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1483-6.

Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235-8.

Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001798.

Rentmeister K. Erkrankungen der peripheren Nerven: Polyneuropathien. *Tierärztl Prax* 2005; 33: 458-63.

Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009a; 106: 262-8.

Rohrig B, du Prel JB, Blettner M. Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009b; 106:

184-9.

Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 552-6.

Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, Bradley WG. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1327-30.

Rupp A, Morrison I, Barrie JA, Halstead SK, Townson KH, Greenshields KN, Willison HJ. Motor nerve terminal destruction and regeneration following anti-ganglioside antibody and complement-mediated injury: An in and ex vivo imaging study in the mouse. *Exp Neurol* 2012; 233: 836-48.

Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; 74: 1680-6.

Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, Haasdijk ED, Penza P, Tulen JH, Hempel RJ, van den Meiracker AH, Lauria G. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barre syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain* 2012; 153: 399-409.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.

Schäfer H, Berger J, Biebler KE, Feldmann U, Greiser E, Jöckel KH, Michaleis J, Neiss A, Raspe HH, Robra BP, Schumacher M, Trampisch HJ, Victor N, Windeler J. Empfehlungen für die Erstellung von Studienprotokollen (Studienplänen) für klinische Studien. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 1999; 30: 141-54.

Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF, Eddins DL, Bryan JA. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105-23.

Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Glickman LT, DeNicola DB, Harrington D. Treatment of nonregenerative anemia with human gamma-globulin in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1895-900.

Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Snyder PW, Glickman LT. Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1623-7.

Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ. Human intravenous immunoglobulin therapy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997; 12: 178-85.

Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, Kanai K, Noto Y, Fujimaki Y, Shibuya K, Ohmori S, Sato Y, Kuwabara S. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barre syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 23-8.

Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-barre syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. *J Biomed Biotechnol* 2011a; 2011: 829129.

Shahrizaila N, Yuki N. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome and its related conditions. *Expert Rev Neurother* 2011b; 11: 1305-13.

Shimozato T, Iwata M, Kawada H, Tamura N. Human immunoglobulin preparation for intravenous use induces elevation of cellular cyclic adenosine 3':5'-monophosphate levels, resulting in suppression of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 production. *Immunology* 1991; 72: 497-501.

Stangel M, Kiefer R, Pette M, Smolka MN, Marx P, Gold R. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders--a prospective study. *J Neurol* 2003; 250: 818-21.

Stangel M, Gold R. [Use of i.v. immunoglobulins in neurology. Evidence-based consensus]. *Nervenarzt* 2004; 75: 801-15.

Stangel M, Gold R. [Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010]. *Nervenarzt* 2011; 82: 415-6, 8, 20 passim.

Susuki K, Nishimoto Y, Koga M, Nagashima T, Mori I, Hirata K, Yuki N. Various immunization protocols for an acute motor axonal neuropathy rabbit model compared. *Neurosci Lett* 2004; 368: 63-7.

Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, Koibuchi K, Okamoto S, Funakoshi K, Hirata K, Baba H, Yuki N. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007; 27: 3956-67.

Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. A Guillain-Barre syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol* 2009; 256: 1899-905.

Suzumura A, Sobue G, Sugimura K, Matsuoka Y, Sobue I. Chronic experimental allergic neuritis (EAN) in juvenile guinea pigs: immunological comparison with acute EAN in adult guinea pigs. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 364-72.

Thivakaran T, Gamage R, Gooneratne IK. Treatment-related fluctuation in Guillain-Barre syndrome. *J Neurosci Rural Pract* 2011; 2: 168-70.

Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009; 15: 21-33.

Trotman TK, Phillips H, Fordyce H, King LG, Morris DO, Giger U. Treatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 312-20.

Tsuchiya R, Akutsu Y, Ikegami A, Scott MA, Neo S, Ishikawa T, Hisasue M, Yamada T. Prothrombotic and inflammatory effects of intravenous administration of human immunoglobulin G in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1164-9.

Umapathi T, Yuki N. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 335-9.

van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.

van Doorn PA. What's new in Guillain-Barre syndrome in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 72-4.

van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barre syndrome. *J Clin Immunol* 2010; 30 Suppl 1: S74-8.

Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PI, Ang CW, Van der Meche FG. Mild forms of Guillain-Barre syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. *Neurology* 2000; 54: 620-5.

van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 192-6.

Vandeveld M, Oettli P, Fatzer R, Rohr M. [Polyradiculoneuritis in the dog. Clinical, histological and ultrastructural studies]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1981;

123: 207-17.

Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FG. Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barre Study Group. *Neurology* 1999; 53: 598-604.

Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome: An update. *J Clin Neurosci* 2009;

Wagner H (2002) Untersuchungen zur Paraneoplastischen Polyneuropathie des Hundes. In: Klinik für Kleintiere. Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover. 142

Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 1955; 102: 213-36.

Waksman BH, Adams RD. A comparative study of experimental allergic neuritis in the rabbit, guinea pig, and mouse. *J Neuropathol Exp Neurol* 1956; 15: 293-334.

Weber F, Rudel R, Aulkemeyer P, Brinkmeier H. Anti-GM1 antibodies can block neuronal voltage-gated sodium channels. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1414-20.

Wijdicks EF, Ropper AH. Acute relapsing Guillain-Barre syndrome after long asymptomatic intervals. *Arch Neurol* 1990; 47: 82-4.

Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591-625.

Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barre syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 94-112.

Willison HJ, Halstead SK, Beveridge E, Zitman FM, Greenshields KN, Morgan BP, Plomp JJ. The role of complement and complement regulators in mediating motor nerve terminal injury in murine models of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2008; 201-202: 172-82.

Winer JB. Guillain-Barre syndrome: clinical variants and their pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 70-2.

Xia RH, Yosef N, Ubogu EE. Clinical, electrophysiological and pathologic correlations in a severe murine experimental autoimmune neuritis model of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2010; 219: 54-63.

Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 227-8.

Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 1990; 40: 1900-2.

Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001; 49: 712-20.

Yuki N. Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 577-82.

Zhang G, Lehmann HC, Bogdanova N, Gao T, Zhang J, Sheikh KA. Erythropoietin enhances nerve repair in anti-ganglioside antibody-mediated models of immune neuropathy. *PLoS One* 2011; 6: e27067.

VIII. DANKSAGUNG

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Fischer für die Überlassung dieses tollen Themas, ihre gute Betreuung, ihre kritischen Anregungen und ihr Engagement, mit dem sie mich während meiner Arbeit unterstützt hat, bedanken. Und vor allem danke ich ihr auch für die vielen fachlichen, wie auch privaten Gespräche und für ihre unermüdliche Ausdauer, mich zu einer guten Neurologin auszubilden.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich herzlich für die Möglichkeit, an der Medizinischen Kleintierklinik meine Doktorarbeit anzufertigen.

Mein nächster besonderer Dank geht an Lara, meine 2. Chefin, und Velia, die mir beide die letzten Wochen den Rücken frei gehalten haben, damit ich doch noch unglaublicherweise den Abgabetermin einhalten konnte. Außerdem möchte ich Dir Lara noch für das tolle und unheimlich lehrreiche letzte Jahr danken. Velia, Dir noch vielen, vielen Dank für deine Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ich freu mich so, dass Du wieder ins Neuroteam zurückgekehrt bist, als meine Residentkollegin ☺!

Meinen Eltern ist diese Doktorarbeit gewidmet. Damit möchte ich ihnen von ganzem Herzen danken, dass sie mich bei der Erfüllung meiner Wünsche und Ziele immer so liebevoll und geduldig unterstützen und ohne Ausnahme für mich da sind. Danke liebe Mama, danke lieber Papa. Ich möchte auch meiner ganzen restlichen tollen Familie (Omi, Tante Ulla und Onkel Freder) für den

unerschütterlichen Glauben an mich danken, Ihr seid einfach die Besten, seid ganz fest gedrückt.

Thomas, meinem Schatz, möchte ich für seinen festen Glauben an mich danken, dass er immer für mich da war, wenn ich ihn gebraucht habe, dass er (fast) immer ohne zu Jammern ertragen hat, wenn ich mal wieder bis nachts am Computer gesessen bin und dass er über meine schrecklichen Launen hinweg gesehen hat, wenn ich mal wieder gestresst war. Aber vor allem möchte ich ihm von ganzem Herzen für seine unendlich große Liebe danken, und dass er mir gezeigt hat, dass es auch noch viele andere schöne Dinge im Leben neben der Klinik gibt. Auch seiner und jetzt auch meiner Familie gilt ganz lieber Dank. Vielen Dank Christa, Norbert und Katja, dass Ihr mich so lieb in Eure Familie aufgenommen habt, mich unterstützt wo es nur geht und immer ein offenes Ohr für mich habt.

Meiner Freundin Julia, auf die ich mich in jeder Lebenslage verlassen kann, gilt ein besonderer Dank, denn ohne ihren persönlichen und auch fachlichen Beistand zu jeder Tages- und Nachtzeit und ihren SMSs, die mich immer zum Lachen bringen, hätte ich diese Zeit vom Anfang des Studiums bis hin zum Ende der Residency nicht so „unbeschadet“ überstanden.

Ein riesen-, riesengroßes Dankeschön geht an Jutta und Vivi. Ihr habt mich mit Eurem Angebot, meine Doktorarbeit Korrektur zu lesen, obwohl es wie immer sehr kurzfristig war, gerettet. Dir, liebe Jutta, danke ich auch für die schöne Zeit mit Dir in der Neuro, wo Du mehr warst und bist als nur eine Kollegin, ich wünsche Dir ganz viel Glück für Deinen weiteren Weg, den wir hoffentlich

zumindest temporär (z. B. an Wochenenden) immer mal wieder zusammen beschreiten werden. Vivi, Dir auch nochmal danke für die vielen lustigen und aufbauenden Gespräche und für den viel zu oft genutzten tollen Taxi-Service.

Auch Tanja, meiner „2. Chefin“ (während der Doktorarbeit) in der Neurologie, und vor allem Freundin, möchte ich für die hilfreichen Tipps und wertvollen Anregungen, sowie für die langen und für mich unheimlich wichtigen Gespräche (vor allem auch was meine Zukunftspläne anbetrifft) bedanken. Danke für die tolle gemeinsame Zeit in der Neurologie

Ein großes Dankeschön geht auch an die Freunde und Mitarbeiter der Medizinischen Kleintierklinik insbesondere an Jenny und Tina (Meichner), die mir die Innere Medizin geduldig näher gebracht haben und die jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatten egal, ob fachlich oder privat. Aber natürlich auch an alle anderen Tina, Anni, Irina (die ich sehr vermisse), Susi, Kathrin, Peter, Stefan, Cornelia, Filipa, Silvi, Susanne, Lisa, Desi, Elli, ach einfach alle, ohne die mein Resident-Alltag nicht machbar oder zumindest nur halb so schön wäre

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Florian König und Dr. Konrad Jurina, die mir die Aufnahme einiger ihrer Patienten in die Studie ermöglicht haben.

Zum Schluss möchte ich noch all meinen Freunden danken, die mich je nach Bedarf unterstützt, aufgemuntert oder abgelenkt haben.